

**EXTRAPYRAMIDAL – MOTORISCHE NEBENWIRKUNGEN
BEI NEUROLEPTIKATHERAPIE**

MANUELA BAUER

1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554818_0079

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Hanns Hippus

EXTRAPYRAMIDAL-MOTORISCHE NEBENWIRKUNGEN BEI
NEUROLEPTIKATHERAPIE

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Manuela Bauer

aus

Taufkirchen

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. E. Rüther

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippus

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. B. Wolf

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.04.1987

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

- 1.1. Einteilung der Neuroleptika nach ihrer chemischen Struktur
- 1.2. Ätiologie und Pathogenese der extrapyramidal-motorischen Symptome (EPMS)
- 1.3. Beschreibung und Entstehungstheorien der einzelnen EPMS
- 1.4. Das maligne neuroleptische Syndrom

2. FRAGESTELLUNG

3. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK

- 3.1. Untersuchungsgut
- 3.2. Methodik

4. ERGEBNISSE

- 4.1. Frühdyskinesie
- 4.2. Parkinsonoid
- 4.3. Akathisie
- 4.4. Spätdyskinesie
- 4.5. Kasuisitik : Das maligne neuroleptische Syndrom

5. DISKUSSION

- 5.1. Das Patientenkollektiv
- 5.2. Frühdyskinesie
- 5.3. Parkinsonoid
- 5.4. Akathisie
- 5.5. Spätdyskinesie

6. ZUSAMMENFASSUNG

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

Die Einführung der Neuroleptika im Jahr 1952 in die Psychiatrie zur Therapie von psychotischen Zuständen mit Symptomen wie Denkzerfahrenheit, Wahn, Halluzinationen und psychomotorischen Erregungen hat zu einer entscheidenden Verbesserung der psychiatrischen Behandlung geführt. Die Zielsymptome der Behandlung mit Neuroleptika sind schizophrene, maniform-erregte, Zwangs-, Angst- und suizidale Syndrome (35).

Die Neuroleptika können nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden: nach ihrer chemischen Struktur, ihrer Wirkungsqualität (mehr sedierend oder mehr antipsychotisch) oder ihrer Wirkungsdauer (35). In der antipsychotischen Wirkung besteht - bei entsprechender Dosierung - kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Neuroleptika (35).

Bei der Verwendung von Neuroleptika muß aber mit einer hohen Rate an unerwünschten Wirkungen gerechnet werden. Nach Schätzungen leiden möglicherweise die Hälfte aller Patienten, die unter Neuroleptika stehen, irgendwann im Laufe dieser Behandlung einmal unter einer Form von Nebenwirkung (17,20), z.B. epileptischen Krampfanfällen, Deliren, kardiovaskulären Wirkungen wie Hypotonie, allergischen Exanthenen, Photosensibilisierung, Hypo- oder Hyperthermie, Galaktorrhoe, Amenorrhoe, Ikterus, Transaminasenerhöhung, Störungen des hämatopoetischen Systems wie Agranulozytose und Leukozytose, psychischen (Depressionen und Verwirrtheit) und extrapyramidal-motorischen Symptomen und dem malignen neuroleptischen Syndrom (2,16,20,32,35).

Die Häufigkeit extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen ist abhängig von der Art und der Dosis des gewählten Neuroleptikums (hochpotente Neuroleptika, d.h. Neuroleptika aus der Gruppe der Butyrophenone oder Phenothiazine mit Piperazinyl-Seitenkette rufen mehr extrapyramidal-motorische Symptome = EPMS hervor als niederpotente) (26,32), vom Alter des Patienten (32) und seiner Individualdisposition (32).

1.1. Einteilung der Neuroleptika nach ihrer chemischen Struktur

Die verschiedenen Neuroleptika werden nach ihrer chemischen in folgende Gruppen unterteilt (4,35):

a) tricyclische Neuroleptika

- Phenothiazin-Derivate mit aliphatischer Seitenkette (z.B. Megaphen, Laevomepromazin, Promazin, Promethazin, Trifluopromazin)
mit Piperidyl-Seitenkette (z.B. Thioridazin)
mit Piperaziny-Seitenkette (z.B. Fluphenazin, Perazin, Perphenazin, Trifluoperazin)
- Thioxanthen-Derivate (z.B. Chlorprothixen, Flupenthixol)
- andere tricyclische Neuroleptika (z.B. Clozapin)

b) Butyrophenon-Derivate und strukturverwandte Neuroleptika

(z.B. Benperidol, Floropipamid, Fluspirilene, Haloperidol, Penfluridol, Pimozide, Trifluoperidol)

c) Rauwolfia-Alkaloide und andere Indolderivate (z.B. Reserpin)

d) nicht klassifizierte Neuroleptika (z.B. Sulpirid)

1.2. Ätiologie und Pathogenese der EPMS

Die normalen motorischen Funktionen werden durch Wechselwirkungen zwischen den Neurotransmittern Dopamin und Acetylcholin aufrechterhalten, wobei den beiden Neurotransmittern entgegengesetzte Wirkungen zukommen (20).

Neuroleptika blockieren die Dopaminrezeptoren im Gehirn (4,20, 26,35,39), wobei für die antipsychotische Wirkung die Blockade der Dopaminrezeptoren im limbischen System, für die Entstehung von EPMS aber die Blockade der Dopaminrezeptoren im striären System verantwortlich gemacht wird (20).

Zum striären System gehören Corpus striatum, Corpus subthalamicus, Pallidum, Substantia nigra und Nucleus ruber - die graue Masse im Mittelhirn - zusammen extrapyramidales System genannt. Durch das extrapyramidale System werden die unwillkürliche Körperhaltung, die Mitbewegung der Gliedmaßen bei den Körperbewegungen und der Tonus der Muskulatur gesteuert. Wenn nun das extrapyramidale System gestört ist, wird der vom Kleinhirn gesteuerte Tonus enthemmt, die Extremitätenmuskulatur wird steif und hypertont, es stellt sich allgemeine Bewegungsarmut, mangelnde Innervationsbereitschaft mit Verlangsamung und Bremsung aller willkürlichen Bewegungen (wie z.B. bei Morbus Parkinson oder Parkinsonoid) ein (18).

Die dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra sind mit Nucleus caudatus und Putamen verbunden und besitzen so eine inhibitorische Kontrolle über die Aktivität der striatalen cholinergen Neuronen. Wenn nun die striatalen dopaminergen Rezeptoren durch Neuroleptika blockiert sind und so das normalerweise bestehende Gleichgewicht zwischen dopaminergem und cholinergem System gestört ist, wird eine Inhibition der cholinergen Neuronen verhindert (39). Das cholinerge System dominiert über die motorischen Funktionen und enthemmt den vom Kleinhirn gesteuerten Tonus.

Die Neuroleptika haben neben ihrer antidopaminergen auch eine mehr oder weniger ausgeprägte anticholinerge Wirkung. Je nach Stärke der anticholinergen Eigenschaft erzeugen deshalb Neuroleptika mehr oder weniger häufig EPMS (20,26): Thioridazin und Laevomepromazin z.B. sind stärker anticholinerg als antidopaminerg wirksam und erzeugen deshalb weniger EPMS; Haloperidol

und Trifluoperazin z.B. dagegen sind stärker antidopaminerg als anticholinerg wirksam und erzeugen deshalb mehr EPMS.

Zu den EPMS werden gezählt:

- Frühdyskinesie
- Parkinsonoid
- Akathisie
- Spätdyskinesie
- Pisa-Syndrom
- Rabbit-Syndrom

1.3. Beschreibung und Entstehungstheorien der einzelnen EPMS

1.3.1. Frühdyskinesie:

Frühdyskinesien werden oft fehlgedeutet als Trismus, Tetanus, Hysterie oder Krampfanfall (35) und sind unwillkürliche, paroxysmale hyperkinetische Syndrome oder auch akute dystone Reaktionen, z.B. krampfartiges Herausstrecken der Zunge, Blickkrämpfe, Hyperkinesien der mimischen Muskulatur, tonische Kontraktionen der Kaumuskulatur, Verkrampfungen der Schlundmuskulatur, sowie abnorme Haltung, die von einer windenden oder drehenden Bewegung der Glieder, des Nackens oder des Rumpfes herrührt (4,12,20,27,35,38).

Der Patient ist nicht in der Lage, diese Haltung zu verändern. Therapeutisch kann diese akute dystone Reaktion durch Gabe eines Anticholinergikums rasch behoben werden (4,12,20,27,35,38).

Frühdyskinesien treten nach Stunden oder nach einigen Tagen (11,12,27), oft schon nach der ersten Dosis auf (4,32,35,38), meistens innerhalb der ersten Woche, später fast ausschließlich nach Dosisänderung (35); und zwar nicht wenn der Plasmaspiegel des Neuroleptikums am höchsten ist, sondern Stunden oder Tage später, wenn der Plasmaspiegel fällt (13). Die Er-

klärung dafür kann sein, daß durch die Dopaminrezeptorblockade die Dopaminsynthese und -freisetzung durch den kompensatorischen feed-back-Mechanismus vorübergehend ansteigt (4,13) und bei Abbau der Blockade durch Sinken des Plasmaspiegels eine Phase der Überempfindlichkeit des Rezeptors folgt, die einige Tage anhält, ebenso wie die gesteigerte Dopaminfreisetzung. Die Folgen davon sind überschießende motorische Funktionen wie die oben beschriebenen Dyskinesien und Dystonien. Früh dyskinesien treten oft bei Kindern und Jugendlichen (20,32), bevorzugt bei jüngeren weiblichen Patienten auf (39).

1.3.2. Parkinsonoid:

Ein Parkinsonoid tritt nach einigen Tagen bis mehreren Wochen (25) nach Behandlungsbeginn mit Neuroleptika auf (35), nach HIPPIUS (4) frühestens nach ein- bis zweiwöchiger Behandlung und nach PIETZKER (32) oft erst Wochen oder Monate nach Behandlungsbeginn. Die Häufigkeitsangaben in der Literatur reichen bis zu 40% (35) oder 50% (17). Besonders häufig ist das Parkinsonoid bei stark wirksamen Neuroleptika (35) und älteren Patienten (32).

Die Bezeichnung "Parkinsonoid" rührt von der Ähnlichkeit der Symptome mit dem echten Morbus Parkinson her, der durch einen Dopaminmangel im Striatum hervorgerufen wird (4,39).

Ebenso wie bei Morbus Parkinson können Tremor (mittel- bis grobschlägiger Ruhetremor, der sich bei Stress verstärken kann und im Schlaf ganz verschwindet), Rigor (Erhöhung des Muskeltonus), Hypo- oder Akinese (roboterähnliche, ruckartige Bewegungen, Verminderung der physischen Aktivität, schlurfender kleinschrittiger Gang ohne Mitschwingen der Arme) auftreten (4,17,20,35,38, 39). Diese Zeichen können beid- oder einseitig betont erscheinen. Zusätzlich können Hypersalivation (4,20,35,38,39), Salbengesicht (4,38,39), Schwitzen (20) und auch Depressionen, Antriebs-

minderung, Denkverlangsamung und Artikulationsstörungen (31) beobachtet werden. Eine dopaminerge Stimulation wie bei Morbus Parkinson ist für ein neuroleptika induziertes Parkinsonoid nicht angezeigt, weil die Dopaminrezeptoren von den Neuroleptika blockiert sind (4,17).

Die gängige Therapie erfolgt auch hier mit Anticholinergika (4,35).

Ein Parkinsonoid kann auch sehr selten auftreten unter einer Therapie mit Antidepressiva kombiniert mit Lithiumsalzen zur Langzeitprophylaxe von affektiven Psychosen (10,28). Die Wirkung von Lithium ist nicht genau bekannt, eventuell bewirkt es eine Verringerung der funktionellen Aktivität von Aminneuronen im zentralen Nervensystem durch eine direkte Verringerung der postsynaptischen Wirkung von biogenen Aminen oder eine indirekte Verringerung ihrer Funktion durch eine verminderte Freisetzung, eine verminderte Dopaminsynthese und einen verstärkten Reuptake (10). Die schwach neuroleptischen Eigenschaften von Nortryptilin und Amitryptilin (in hohen Dosen rezeptorblockierend) und die schwach neuroleptischen Eigenschaften von Lithium können bei vorgeschädigtem Striatum (eventuell durch frühere Neuroleptikamedikation) das Auftreten von Parkinsonsymptomen bewirken (10).

1.3.3. Akathisie:

Unter Akathisie versteht man eine subjektive, zumeist quälende Unruhe mit einem Gefühl der Unmöglichkeit, sitzen zu bleiben und der inneren Spannung (4,11,20,27,35,39). Der Patient verspürt ein quälendes Verlangen, ständig in zielloser Bewegung zu bleiben (Tasikinese) (4,20,35), daher rühren oft auch sekundäre Muskelschmerzen (20).

Die Akathisie ist nicht als eine neuromuskuläre motorische

Störung wie bei der Dyskinesie zu verstehen (20).

Sie tritt oft zwei bis drei Tage nach Therapiebeginn (20), meistens nach einer längeren Behandlungsdauer (4,11,20,27,32) (Wochen bis Monate) und im allgemeinen erst nach Manifestation eines Parkinsonoids (4,20), vor allem bei Patienten mittleren Alters (32) und nach Literaturangaben bei ca. 20% der Patienten (32,38) auf.

Durch Anticholinergika ist nur eine unzureichende Beeinflussung der Akathisie möglich (4,11,20), oft sind deshalb erhebliche Dosisreduktionen nötig (4), eventuell auch eine Zusatzmedikation mit Benzodiazepinen (4,11,35).

1.3.4. Spätdyskinesie:

Spätdyskinesien, auch tardive Dyskinesien genannt, treten selten nach Wochen, meist nach Monaten bis Jahren auf (1,2,21,23,27,33). Die Häufigkeitsangaben für Spätdyskinesien in der Literatur reichen von 0,5 - 70% aller chronisch mit Neuroleptika behandelten Patienten (1,2,20,25,27,33). Diese Diskrepanz in der Häufigkeit kann erklärt werden durch unterschiedliche Definitionen des Syndroms, die unterschiedliche Art des Patientenguts und die verschiedenen Methoden der Informationsgewinnung (1,33).

Als Prädispositionsfaktoren werden angegeben: weibliches Geschlecht (2,7,15,20,21,23,33), zunehmendes Alter (2,4,7,15,21,23,27,33), vorbestehende Hirnschäden (2,4,15,20,21,27,33), langdauernde (4,7,15,20,21,23,33) und hochdosierte (4,15,23,33) Neuroleptikatherapie und längere Zusatzmedikation mit Anticholinergika (1,4,21,23,33) und wiederholte Unterbrechungen der neuroleptischen Therapie. Nicht gesichert ist, ob manche Arten von Neuroleptika bevorzugt Spätdyskinesien bewirken (23,27).

Spätdyskinesien sind hyperkinetische persistierende Symptome, vorherrschend orofacial (stereotype unwillkürliche Bewegungen

von Lippen, Kiefer und Zunge und der mimischen Muskulatur), aber auch choreatische oder athetoide Bewegungen von Gliedern und Rumpf (1,2,4,7,12,20,21,23,25,26,27,33,35). Die Bewegungen verschwinden während des Schlafs und können auch durch den Willen für kurze Zeit unterdrückt werden, bei emotionaler Anspannung aber verschlimmern sie sich (1,2,27,33).

Spätdyskinesien können auftreten durch plötzliches Absetzen (4,20,27,33) oder Verringerung der Dosis (2,12,20,27) des Neuroleptikums oder Medikamentenwechsel (12), aber auch bei unveränderter Dosis (2) oder Dosiserhöhung.

Eine zusätzliche anticholinerge oder sympathomimetische Behandlung (Biperiden, Amphetamin) kann die Symptome verschlimmern (1,2,4,6,14,15,20,21,27,39), eine Besserung tritt meist durch eine erhöhte Dosis an Neuroleptika ein (siehe unten).

Eine mögliche Erklärung für die Entstehung von Spätdyskinesien ist eine verstärkte Empfindlichkeit des Rezeptors (1,2,15,20,23,25,26,27,33,39) und/oder die Entstehung einer erhöhten Anzahl an Bindungsstellen durch die langdauernde Blockade des Rezeptors durch Neuroleptika ("chemische Denervierung") (1,2,20,26,27,33,37). Eine plötzliche Aufhebung dieser Blockade durch Absetzen des Neuroleptikums führt dann zur Überstimulation des Rezeptors durch den Neurotransmitter Dopamin und dadurch zur Hyperkinese (1,2,15,20,24,33,37).

Die Behandlungsversuche, die auf dieser Entstehungstheorie aufgebaut sind (siehe unten), haben bisher zu keiner kausalen oder wenigstens auf die Dauer befriedigenden symptomatischen Therapie der Spätdyskinesie geführt (25). Deshalb sollten folgende Richtlinien zur Vorbeugung beachtet werden: Verabreichung möglichst niedriger Neuroleptikadosen (15,20,27), Verwendung von Neuroleptika mit schwachen antidopaminergem Effekt im Vergleich zum antipsychotischen Effekt, z.B. Clozapin (15), Beachtung der strengen Indikation bei Verabreichung von Neuroleptika (2,15,23,27,33), Beachtung von Risikofaktoren (15,23,25), Vermeidung von

langfristigen Anticholinergikagaben (2,15,23,27,33), Vermeidung von längeren Unterbrechungen der Therapie (8,23) und eine möglichst kurze Dauer der Behandlung (15,27).

Beim ersten Zeichen einer Spätdyskinesie sollte das Neuroleptikum abgesetzt oder zumindest reduziert werden, falls keine Exacerbation der Psychose droht. Nach Literaturangaben bessert sich dadurch die Spätdyskinesie in bis zu 50% der Fälle (1,2,15,27,33) - eventuell über Monate hinweg (20) - nachdem sich vorher in manchen Fällen eine kurzzeitige Verschlimmerung bemerkbar gemacht hat (1,15). Falls aber die Spätdyskinesie mit dem gleichen Schweregrad wie vor Absetzen der Neuroleptika weiterbesteht, spricht man von einer irreversiblen Spätdyskinesie (1,2,8,15), die besonders häufig bei höherem Alter und bestehenden cerebralen Vorschäden des Patienten auftritt (24).

Die vielen Therapieversuche der Spätdyskinesie, die auf unterschiedlichen Mechanismen beruhen, sind zu erklären durch die Einbettung des Dopaminsystems in Transmittersysteme, die ihrerseits hemmend oder anreizend auf das Dopaminsystem wirken (Acetylcholin-, Serotonin- und GABA-System) (1) und durch die Abhängigkeit von metabolischen Komponenten (25).

Eine Behandlung der Spätdyskinesie ist auf folgende Arten versucht worden:

a) Einflußnahme auf die Konzentration des Dopamins:

- Lithium (Hemmstoff der Dopaminfreisetzung, verhindert die Entwicklung einer Dopaminüberempfindlichkeit des Rezeptors, siehe 1.3.2.) (12,14,25,28,33)
- α - Methyl-Dopa (falsche Vorstufe des Dopamins) (9,19,24,25, 33)
- α - Methyl-Tyrosin (Hemmstoff der Dopaminsynthese) (2,25,33)
- Tetrabenazin (Aminspeicher entleerend) (1,25,33)
- Reserpin (entleert die Speicher von Katecholaminen und Serotonin in vielen Organen, einschl. Gehirn, damit Verminderung des präsynaptisch verfügbaren Dopamins) (2,19,33)

b) Beeinflußung der Rezeptoren:

- Neuroleptika (Spätdyskinesien können durch die antidopaminerge Wirkung der Neuroleptika unterdrückt werden, hochpotente Neuroleptika zeigen dabei eine bessere Initialwirkung, niedropotente Neuroleptika wirken dafür auf Dauer gesehen besser. Auch durch eine Dosiserhöhung der Neuroleptika kann eine weitere Blockade der Dopaminrezeptoren erreicht werden. Die Besserung der Spätdyskinesie unter Neuroleptika ist symptomatisch, ein Absetzen verursacht in den meisten Fällen wenigstens ein vorübergehendes Wiederauftreten der Spätdyskinesie. Der Nachteil dieser Behandlungsmethode ist, daß der Patient weiterhin den Medikamenten ausgesetzt ist, die die Spätdyskinesie verursacht haben)(2,4,5,15,20,24,25,27,33,35,39).
- Apomorphin in geringen Dosen (24,25,33)
- Tiapridex (Tiapridex ist ein Dopamin-Rezeptor-Blocker, wird zum Teil mit guten Ergebnissen bei der Behandlung von Spätdyskinesien verwendet (25,27), kann wie Neuroleptika auf längere Sicht aber die Entwicklung von Spätdyskinesien fördern)

c) Aktivierung des cholinergen Systems:

- Physostigmin (zentral wirksamer reversibler Cholinesterasehemmer, also Cholinomimetikum) (2,14,22,25,33)
- Deanol (Dimethylaminoäthanol, Vorstufe der Acetylcholinsynthese, Acetylcholin Spiegel steigt) (1,2,14,24,25,33,35)
- Cholin (natürlich vorkommende Vorstufe von Acetylcholin, ansteigende Spiegel von Acetylcholin im Gehirn, aber oral verabreichtes Cholin wird im Darm zu Trimethylamin abgebaut, dadurch unangenehmer Fischgeruch) (22,24,25,33)

- Lecithin (ist die natürliche Quelle von Cholin, wird in Leber und Darm zu Cholin umgebaut, der oben beschriebene Geruch wird bei Verabreichung von Lecithin nicht beobachtet, außerdem scheint Lecithin eine bessere Wirkung als Cholin zu haben) (22,24)

d) Aktivierung des GABA-ergen Systems:

- Baclofen (GABA-ähnliches Medikament, kann die Blut-Hirnschranke passieren und setzt den Dopamin-turnover herab) (1,25,33)
- Natriumvalproat (Antiepileptikum, erhöht gering den GABA-Spiegel im Blut) (25,33,36)
- Benzodiazepine (Wirkung vermutlich durch GABA-mimetischen Effekt, d.h. Verstärkung der GABA-ergen inhibitorischen Transmission und einer unspezifischen sedierenden Wirkung, besonders Clonazepam und Diazepam) (3, 5,24,25,33,36)

e) Hemmung des serotoninergeren Systems:

- Cyproheptadin (hat auch eine antihistaminische Wirkung und ist unspezifisch sedierend)(Nuran) (24,25)

f) andere Methoden:

- Propanolol (adrenerge Mechanismen scheinen das Gleichgewicht Dopamin/Acetylcholin zu modulieren - manche Patienten mit Spätdyskinesien haben eine noradrenerge Überaktivität; Propanolol ist ein β -adrenerger Rezeptorblocker, wirkt aber evt. auch unspezifisch sedierend) (24,40)
- Clonidin (verringert die zentralen noradrenergen Funktionen) (24,30)

Eine einheitlich anerkannte Behandlungsmethode der Spätdyskinesie gibt es bis heute nicht, über die verschiedenen beschriebenen Versuche existieren zum Teil die unterschiedlichsten Erfolgsberichte. Die weitere Verabreichung von Neuroleptika überdeckt nur die Erscheinung der Spätdyskinesie, sie ist aber keinesfalls als zu-

friedenstellende Behandlungsmethode zu beurteilen.

Nur das Absetzen der Neuroleptika beim ersten Anzeichen einer Spätdyskinesie - soweit der psychische Zustand des Patienten das zuläßt - scheint eine wirksame Methode zur Vermeidung von irreversiblen Spätdyskinesien und zur dauerhaften Beseitigung der Symptome einer Spätdyskinesie zu sein.

1.4. Das maligne neuroleptische Syndrom

Das maligne neuroleptische Syndrom mit extrapyramidalen Zeichen und Hyperthermie ist eine ungewöhnliche, aber möglicherweise tödliche Komplikation der Therapie mit Neuroleptika.

Extrapyramidaler Rigor und unwillkürliche Bewegungen können in Begleitung von Dysarthrie und Dysphagie auftreten. Die Hyperthermie, die nach den extrapyramidalen Zeichen auftritt, kann in Stupor, Koma und Tod gipfeln. Durch die Dehydratation und Rhabdomyolyse kann es zu einem akuten Nierenversagen kommen. Andere Zeichen sind Blässe, Schwitzen, Speichelfluß, Blutdruckschwankungen, Tachykardie und Hypoventilation durch Atembeschleunigung, wodurch eine künstliche Beatmung nötig werden kann.

Oft wird das maligne neuroleptische Syndrom nicht rechtzeitig erkannt, zum Teil weil die Differentialdiagnose "Katatonie" sehr ähnliche Erscheinungsbilder hat.

Auch bei der Katatonie kann es zu einer letalen Form kommen, bei der es zu anhaltender Erregung, Stupor, Fieber, Hypotension und schließlich zum Tod kommt. Wegen der Nahrungsverweigerung muß der Patient oft künstlich ernährt werden, wobei sich der Allgemeinzustand rasch verschlechtert. Eine Elektrokrampftherapie bietet in manchen Fällen die Chance zur Durchbrechung dieses Zustands.

Das Auftreten von malignen neuroleptischen Syndromen wird mit der Dopaminrezeptorblockade im Striatum und im Hypothalamus in Zusammenhang gebracht. Häufig treten maligne neuroleptische Syndrome bald nach Therapiebeginn oder Dosiserhöhung auf. Die Symptome verschwinden innerhalb einer oder mehrerer Wochen, aber nach Literaturangaben verlaufen rund 25% aller Fälle tödlich.(16)

2. FRAGESTELLUNG

Thema dieser Untersuchung waren extrapyramidal-motorische Symptome (EPMS) als unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der Neuroleptika in der Psychiatrie.

Gerade EPMS sind für die neuroleptische Therapie von großer klinischer Relevanz, da sie einmal für den Patienten subjektiv stark beeinträchtigend sein, seine Mitarbeit bei der Therapie zunichte machen, ja ihn sogar irreversibel schädigen (Spätdyskinesie) können. Zum anderen stellen EPMS besonders für hochpotente Neuroleptika sehr häufig einen Grund zum Absetzen des Neuroleptikums dar.

Es wurden folgende Fragen behandelt, um herauszufinden, ob es bestimmte Voraussetzungen zur Entstehung von EPMS gibt, wie sich EPMS im allgemeinen äußern, welche Therapiemöglichkeiten von EPMS angewendet wurden und welche Erfolg versprechen, welche Neuroleptika bei einer erneuten Neuroleptikamedikation nach Auftreten der UAW verwendet wurden, um möglichst weitere EPMS zu vermeiden:

- Fragen zum Patientengut (Zahl der Patienten mit EPMS, Alter, Geschlecht, psychiatrische Grunderkrankungen, eventuelle cerebrale Schäden, Alkohol- oder Medikamentenmißbrauch, Vorbehandlungen mit Neuroleptika?)
- Fragen zur neuroleptischen Medikation (welche Neuroleptika wurden angeschuldigt, Dauer der Behandlung mit diesen Neuroleptika bis zum Auftreten der EPMS und bis zum Absetzen, welche Zusatzmedikation?)
- Fragen zur Ausprägung der EPMS (welche genauen Symptome konnten in welcher Ausprägung beobachtet werden, waren verschiedene EPMS miteinander kombiniert, Dauer der EPMS nach Absetzen

des Neuroleptikums, welche Zusatzmedikation?)

- Fragen zur weiteren medikamentösen Behandlung (wie wurde der Patient nach Absetzen des Neuroleptikums weiterbehandelt und falls er erneut Neuroleptika bekam, traten wieder EPMS auf?)
- Welche Schlußfolgerungen lassen sich daraus ziehen, bei welchen Patienten und unter welcher Medikation sind EPMS mit größerer Wahrscheinlichkeit zu erwarten, wie kann man EPMS am sinnvollsten behandeln oder überhaupt ganz vermeiden?

3. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK

3.1. Untersuchungsgut

Untersuchungsgut waren 96 stationäre Patienten, die im Zeitraum Mai 1979 bis Dezember 1980 in der Psychiatrischen Universitätsklinik München EPMS entwickelt hatten, bei denen das angeschuldigte Neuroleptikum abgesetzt wurde (Ausnahme Spätdyskinesie: zusätzlich wurde das Jahr 1981 und auch Patienten, bei denen die Neuroleptika nicht abgesetzt wurden - also alle Fälle - berücksichtigt!) und die im Rahmen des Projekts "Drug Monitoring in der Psychiatrie" erfaßt wurden.

Dabei handelt es sich um Untersuchungen, deren Inhalt die planmäßige Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Psychiatrie ist und die eine Verbesserung der Erkennung, Erfassung und Prüfung unerwünschter Arzneimittelwirkungen zum Ziel haben.

Zur Erfassung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) wurden 3 Stufen definiert:

Stufe 1: Die UAW wird zwar registriert, zieht aber keine Änderung der Medikation nach sich.

Stufe 2: Die UAW zieht eine Änderung der Medikation (Zusatzmedikation oder Änderung der Dosis) nach sich.

Stufe 3: a) alle UAW, die ein Absetzen der für die Auslösung der UAW angeschuldigten Medikamente nach sich ziehen;
b) alle neue, bisher noch nicht bekannte oder ungewöhnliche Ereignisse unter Medikamenten;
c) alle UAW, die ein Absetzen des angeschuldigten Medikaments aus medizinischer Indikation nach sich ziehen würden, bei denen aber aus vitaler Indikation ein Absetzen nicht möglich ist;

Die Patienten wurden nach 3 verschiedenen Methoden erfaßt:

1. "Intensiv Drug Monitoring": Mit dieser Methode wird eine zufällig ausgewählte Stichprobe von Patienten hinsichtlich aller auftretenden UAW überwacht. Aus dieser Gruppe wurden nur Patienten mit EPMS der Stufe 3 genommen (Ausnahme Spätdyskinesie).
2. "Organisierte Spontanerfassung": Mit dieser Methode werden alle UAW der Stufe 3 erfaßt.
3. "UAW bei Aufnahme": Alle Patienten, die eine Spätdyskinesie der Stufe 1, 2 oder 3 bei Aufnahme zeigten, wurden erfaßt.

Für alle diese Patienten wurden im Rahmen des "Drug Monitoring" vom zuständigen Arzt Erhebungsbögen erstellt, die die betreffenden UAW beschreiben. Diese Erhebungsbögen bestehen aus einem Anamnesebogen, einem Befundbogen und einem Abschlußbogen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit stammen sowohl aus der Auswertung der Erhebungsbögen, als auch aus einer retrospektiven Untersuchung der betreffenden Krankengeschichten.

3.2. Methodik

Die oben genannten Quellen wurden nach folgenden Kriterien ausgewertet:

1. Alters- und Geschlechtsverteilung, psychiatrische Diagnosen, Vorschäden des zentralen Nervensystems;
2. Neuroleptikatherapie vor der Klinikaufnahme;
3. angeschuldigte Neuroleptika, Dauer der Medikation vor Auftreten und bis zum Absetzen, Dauer der EPMS, Zusatzmedikation, Beschreibung der einzelnen Symptome;
4. Medikation nach dem Absetzen der Neuroleptika;

Vergleichszahlen für Alters- und Geschlechtsverteilung bezogen auf alle Patienten, die im Jahr 1980 mit Neuroleptika behandelt wurden (auch ohne EPMS) erstellt die zentrale Rechenanlage der Psychiatrischen Universitätsklinik München.

4. ERGEBNISSE

Bei Frühdyskinesie, Parkinsonoid und Akathisie sind in dieser Aufstellung nur Fälle der Stufe 3 berücksichtigt, bei Spätdyskinesie dagegen alle Stufen.

Frühdyskinesien traten in 14 Fällen, ein Parkinsonoid in 39 Fällen (+ 2 Fälle mit Parkinsonoid auf Lithium), eine Akathisie in 34 Fällen und Spätdyskinesien in 31 Fällen auf. Ein malignes neuroleptisches Syndrom wurde in einem Fall beobachtet.

Bei insgesamt 96 Patienten traten folgende Kombinationen von Symptomen auf:

nur Frühdyskinesie	8x
Frühdyskinesie und Parkinsonoid	4x
Frühdyskinesie und Akathisie	1x
Frühdyskinesie, Parkinsonoid und Akathisie	1x
nur Parkinsonoid	19x
Parkinsonoid und Akathisie	13x
Parkinsonoid und Spätdyskinesie	3x
Parkinsonoid, Akathisie und Spätdyskinesie	1x
nur Akathisie	18x
nur Spätdyskinesie	27x
malignes neuroleptisches Syndrom	1x

Im Beobachtungszeitraum von Mai 1979 bis Dezember 1980 (Ausnahme: Patienten mit Spätdyskinesien, siehe 3.1.) wurden an dieser Klinik 1618 Patienten mit Neuroleptika behandelt.

Das ergibt folgende Häufigkeiten für das Auftreten von Frühdyskinesien, Parkinsonoid und Akathisie der Stufe 3:

Frühdyskinesien:	0,8%
Parkinsonoid:	2,4%
Akathisie:	2,1%

4.1. Frühdyskinesie

4.1.1. Zahl der Patienten mit Frühdyskinesien der Stufe 3:

n = 14

4.1.2. Alters- und Geschlechtsverteilung:

Durchschnittsalter der Patienten mit Frühdyskinesien	Durchschnittsalter der Pat., die 1980 mit Neuroleptika behandelt wurden
insgesamt 33 Jahre	insgesamt 40 Jahre
männlich 32 Jahre	männlich 36 Jahre
weiblich 34 Jahre	weiblich 43 Jahre

Das Durchschnittsalter der Patienten mit Frühdyskinesien lag insgesamt, als auch bei den männlichen und weiblichen Patienten niedriger als das all der Patienten, die im Jahr 1980 an dieser Klinik mit Neuroleptika behandelt wurden.

Altersverteilung der Patienten mit Früh- dyskinesien		Altersverteilung der 1980 mit Neuroleptika behandelten Patienten
unter 20	4 = 29%	3%
20 - 29	3 = 21%	26%
30 - 39	2 = 15%	24%
40 - 49	3 = 21%	20%
50 - 59	1 = 7%	12%
60 - 69	-	10%
über 70	1 = 7%	5%

Die Altersgruppe unter 20 Jahre ist bei den Patienten mit Frühdyskinesien überrepräsentiert.

Die Geschlechtsverteilung bei den Frühdyskinesie - Patienten entspricht in etwa der Geschlechtsverteilung bei all den Patienten, die im Jahr 1980 an dieser Klinik mit Neuroleptika behandelt wurden:

64% der Frühdyskinesie-Patienten waren weiblich, 36% männlich (Vergleichszahlen: weiblich 60%, männlich 40%).

4.1.3. Psychiatrische Diagnosen:

In 8 Fällen wurde als psychiatrische Diagnose eine schizophrene Psychose genannt, jeweils ein Patient war an einer organischen Psychose, endogener Depression, Neurose, Persönlichkeitsstörung, psychogener Reaktion erkrankt. Bei einem weiteren Patienten lag als alleinige Diagnose ein Schmerzmittelabusus bei Migräne vor.

4.1.4. Vorschäden des zentralen Nervensystems:

Ohne bekannte Vorschäden des zentralen Nervensystems waren 6 von 14 Patienten, das entspricht 43%. Mit bekannten oder vermuteten cerebralen Vorschäden wurden 8 von 14 Patienten eingestuft, das sind 57%.

Vorschäden:

- Verdacht auf frühkindlichen Hirnschaden 2x
(1x Minderbegabung in der Testpsychologie,
1x Veränderungen im Computertomogramm)
- cerebraler Gefäßprozess mit Mark- und Rindenatrophie, 1x
Leukodystrophie
(Veränderungen im Ultraechogramm und Computertomogramm)
- Alkoholmißbrauch 2x
(1x diffuse corticale Schädigung im Computertomogramm)
- Medikamentenmißbrauch 2x
(1x Migräne-Schmerzmittel, 1x Ephedrin-Appetitzügler)
- Minderbegabung 3x
(3x durch Testpsychologie bestätigt)

Mehrfachnennungen sind möglich!

durchgeführte Untersuchungen	ohne path. Befund	mit path. Befund
EEG	11	3
Computertomogramm	1	3
Röntgenaufnahme d. Schädels	13	-
Ultraechogramm	-	1
Testpsychologie	2	
(Minderbegabung)		3

4.1.5. Neuroleptikatherapie vor der jetzigen Aufnahme:

14% der Patienten wurden vor der jetzigen Aufnahme nicht mit Neuroleptika behandelt (2 von 14), bei 86% konnte in der Anamnese eine Neuroleptikatherapie vor Aufnahme festgestellt werden (12 von 14). Dabei wurde 10x Haloperidol, je 5x Clozapin und Thioridazin, 4x Perazin, je 3x Fluspirilene und Laevomepromazin, 2x Fluphenazin und je 1x Perphenazin, Penfluridol und Flupenthixol verwendet. 67% der Patienten mit vorhergehender Neuroleptikatherapie zeigten während dieser Zeit schon EPMS-Symptomatik, soweit Angaben darüber in der Anamnese zu finden waren.

4.1.6. Kombinationen der untersuchten Frühdyskinesien mit anderen EPMS:

In 57% der Fälle (8 von 14) einer Frühdyskinesie war zusätzlich gleichzeitig noch eine andere EPMS-Symptomatik zu beobachten und zwar 4x ein Parkinsonoid der Stufe 3, 2x ein Parkinsonoid der Stufen 1 oder 2, 1x eine Akathisie der Stufe 3, 1x eine Akathisie und eine Parkinsonoid der Stufe 3.

4.1.7. Andere Gründe außer EPMS für das Absetzen des Neuroleptikums:

In 3 der 14 Fälle lagen noch andere Gründe für das Absetzen des Neuroleptikums vor:

1x Schwindel der Stufe 2

1x lehnte der Patient alle Neuroleptika ab

1x Speichelfluß der Stufe 3

Bei 5 Patienten (36%) war also allein die Frühdyskinesie der Grund für das Absetzen des Neuroleptikums (keine anderen EPMS, keine anderen Nebenwirkungen).

4.1.8. Lokalisation der Frühdyskinesie:

In 5 Fällen war die Lokalisation in der Krankengeschichte nicht beschrieben, bei den restlichen 9 Patienten traten auf:

- | | | |
|--|------|----------------|
| - Schluckstörungen | 2x) | |
| - "lallende" Sprache | 1x) | |
| - Engegefühl im Schlund | 1x) | im Kopfbereich |
| - Frühdyskinesien an Unterkiefer u. Zunge | 2x) | 8x |
| - orofaciale Frühdyskinesien | 2x) | |
| - Frühdyskinesien im Halsbereich und
Schultergürtel | 2x | |
| - Frühdyskinesien am oberen Rumpfabschnitt
und an den oberen Extremitäten | 1x | |
| - Gangstörungen | 1x | |

4.1.9. Angeschuldigte Neuroleptika bei der untersuchten UAW:

In 65% der Fälle wurde Haloperidol für die Frühdyskinesie angeschuldigt.

Beim Auftreten lag die durchschnittliche Tagesdosis bei ca. 15 mg, im niedrigsten Fall bei 2 mg und im höchsten Fall bei 40 mg.

Tagesdosis beim Auftreten:

- | | |
|----------------------------------|----|
| unter 5 mg | 1x |
| 5 mg - 9 mg | 4x |
| 15 mg, 20 mg, 30 mg und 40 mg je | 1x |

In je einem Fall (7%) wurde Thioridazin (Tagesdosis 100 mg, Patient ohne cerebrale Vorschäden!), Fluspirilene (3 ml/1 Wo.) und Fluphenazin (25 mg/1 Wo.) angeschuldigt; in einem Fall wurden Perazin (Tagesdosis 200 mg) und Fluspirilene (2 ml/1 Wo.) zusammen angeschuldigt; ebenfalls einmal wurden Haloperidol (Tagesdosis 25 mg) und Laevomepromazin (Tagesdosis 100 mg) zusammen angeschuldigt.

In den 12 Fällen, bei denen früher schon eine Neuroleptikatherapie durchgeführt wurde (siehe 4.1.5.), wurde in 7 Fällen schon das gleiche Neuroleptikum wie das jetzt angeschuldigte verabreicht, und zwar war das in 6 Fällen Haloperidol und in einem Fall Thioridazin. 5 Patienten (42%) entwickelten schon während der vorausgegangenen Therapie EPMS, vier (33%) davon eine Frühdyskinesie.

In 36% der Fälle der jetzt untersuchten Frühdyskinesie wurde ein Therapieversuch mit Dosiserniedrigung vor dem Absetzen unternommen.

4.1.10. Zusatztherapie mit Antiparkinsonmitteln:

Es wurde in allen Fällen Biperiden in Tabletten-, Dragee- oder Ampullen-Form verwendet.

- a) nach Auftreten der Frühdyskinesie, aber vor Absetzen des angeschuldigten Neuroleptikums
wurden 13 von 14 Patienten (93%) mit Biperiden behandelt, bei einem Patienten wurde kein Therapieversuch mit Biperiden unternommen.

Die durchschnittliche Tagesdosis lag bei 7 mg, bei 8 der 13 Patienten wurden Biperiden-Injektionen verwendet.

- b) Medikation mit Biperiden über das Absetzen des angeschuldigten Neuroleptikums hinaus
in 7 von 14 Fällen (50%), davon als Dauermedikation in 3 Fällen (22%) (jeweils 8 mg/Tag).

4.1.11. Dauer der Behandlung mit dem angeschuldigten Neuroleptikum bis zum Auftreten der Frühdyskinesie:

innerhalb der ersten Woche (davon schon 4x nach dem 1.Tag)	11x (79%)
innerhalb der dritten Woche (ohne vorhergehende Dosisveränderung!)	2x
innerhalb der siebten Woche (nach Dosiserniedrigung: Perazin von 500 mg auf 200 mg pro Tag)	1x

Durchschnittlich trat die Frühdyskinesie 8 Tage nach Behandlungsbeginn mit dem angeschuldigten Neuroleptikum auf.

Nur in einem Fall wurde das Einschleichen der Medikation versucht, in vier Fällen wurde vor Eintritt der UAW die Dosis erhöht.

4.1.12. Dauer vom Auftreten der Frühdyskinesie bis zum Absetzen des Neuroleptikums:

Absetzen am Tag des Auftretens	5x (36%)
Absetzen nach einem Tag	2x
Absetzen nach zwei Tagen	1x
Absetzen nach drei Tagen	4x
Absetzen nach fünf Tagen	1x
Absetzen nach sieben Tagen	1x

In allen 14 Fällen wurde also das Neuroleptikum innerhalb einer Woche nach Auftreten der Frühdyskinesie abgesetzt, im Durchschnitt nach 2 Tagen.

4.1.13. Erneute Neuroleptikatherapie nach dem Absetzen:

Eine erneute Therapie mit Neuroleptika nach dem Absetzen wurde in 12 der 14 Fälle (86%) durchgeführt. In zwei Fällen erfolgte keine neue Neuroleptikatherapie, davon einmal weil der Patient jede weitere Einnahme von Neuroleptika verweigerte.

In 3 der 12 Fälle wurde wieder das vorher angeschuldigte Neuroleptikum verwendet, in allen 3 Fällen in etwa gleicher Dosis wie beim Auftreten der Frühdyskinesie (2x nur die vorher angeschuldigten Neuroleptika, 1x zusätzlich ein anderes Neuroleptikum).

In allen 3 Fällen wurde zusätzlich Biperiden gegeben (Tagesdosis 4 - 8 mg); in einem Fall trat wieder eine Frühdyskinesie der Stufe 3 auf und zwar unter Perazin/Fluspirilene.

In 9 der 12 Fälle wurden nach dem Absetzen Neuroleptika gegeben, die unmittelbar vor der UAW nicht verwendet wurden:

Thioridazin in niedrigerer Äquivalentdosis (umgerechnet in Chlorpromazineinheiten)	1x
Thioridazin/ Fluphenazin in niedrigerer Äquivalentdosis	1x
Perazin in niedrigerer Äquivalentdosis	3x
in höherer Äquivalentdosis	1x
Fluspirilene in höherer Äquivalentdosis	1x
Clozapin in niedrigerer Äquivalentdosis	1x
Laevomepromazin in niedrigerer Äquivalentdosis	1x

Bei 8 Patienten wurde bei diesem neuen Therapieversuch als Zusatzmedikation Biperiden verabreicht.

Zusammenfassung der Neuroleptikatherapie nach dem Absetzen (n=12):

	Anzahl	dabei erneut EPMS
Perazin	4 (33%)	-
Thioridazin	1	-
Thioridazin/Fluphenazin	1	-
Clozapin	1	-
Fluspirilene	1	-
Laevomepromazin	1	-
Haloperidol	1	-
Haloperidol/Laevomepromazin	1	-
Perazin/Fluspirilene	1	1

Insgesamt wurden also die Neuroleptika 7x in niedrigerer, 2x in höherer und 3x in gleicher Äquivalentdosis gegeben. In 11 der 12 Fälle (75%) erfolgte die Neuroleptikatherapie ohne Pause im Anschluß an die erste, in 3 Fällen waren Pausen von 4, 5 und 35 Tagen dazwischen.

4.1.14. Patienten mit mehreren Fällen von EPMS:

Bei 8 der 14 Patienten (57%) konnten mehrere Male EPMS festgestellt werden, entweder vor oder nach der untersuchten UAW (ohne Einschränkung der Stufe, auch vor Aufnahme).

Davon waren vier Patienten ohne bekannte cerebrale Vorschäden, bei weiteren vier Patienten dagegen wurden cerebrale Vorschäden vermutet (durch Schmerzmittelabusus, Alkoholmißbrauch, Minderbegabung und wahrscheinlichem frühkindlichen Hirnschäden).

4.2. Parkinsonoid

4.2.1. Zahl der Patienten mit Parkinsonoid der Stufe 3:

n = 39 (zusätzlich 2 Patienten mit Parkinsonoid auf Lithium, die aber gesondert aufgeführt werden, Kasuistik siehe 4.2.6.)

4.2.2. Alters- und Geschlechtsverteilung:

Durchschnittsalter der Patienten mit Parkinsonoid	Durchschnittsalter der Pat., die 1980 mit Neuroleptika behandelt wurden
insgesamt 36 Jahre	insgesamt 40 Jahre
männlich 32 Jahre	männlich 36 Jahre
weiblich 41 Jahre	weiblich 43 Jahre

Das Durchschnittsalter der Patienten mit Parkinsonoid lag also sowohl insgesamt, als auch bei den männlichen und weiblichen Patienten niedriger als das all der Patienten, die im Jahr 1980 an dieser Klinik mit Neuroleptika behandelt wurden.

Altersverteilung der Patienten mit Parkinsonoid		Altersverteilung der 1980 mit Neuroleptika behandelten Patienten
unter 20	7 = 18%	3%
20 - 29	13 = 33%	26%
30 - 39	6 = 16%	24%
40 - 49	5 = 13%	20%
50 - 59	2 = 5%	12%
60 - 69	4 = 10%	10%
über 70	2 = 5%	5%

Die Altersgruppe unter 20 Jahre ist bei den Patienten mit Parkinsonoid überrepräsentiert.

Die Geschlechtsverteilung der Parkinsonoid-Patienten zeigt ein umgekehrtes Bild wie die Geschlechtsverteilung all der Patienten, die im Jahr 1980 an dieser Klinik mit Neuroleptika behandelt wurden:

56% der Parkinsonoid-Patienten waren männlich, 44% weiblich (Vergleichszahlen: männlich 40%, weiblich 60%).

Besonders hervorzuheben ist, daß sämtliche fünf Patienten mit einem Vollbild des Parkinsonoids (Tremor, Rigor und Hypokinese) männlich waren.

4.2.3. Psychiatrische Diagnosen:

292	exogene Psychosen	2x = 5%
294	organische Psychosen	2x = 5%
295/297.2	schizophrene Psychosen/Paraphrenie	26x = 59%
296	affektive Psychosen	9x = 20%
300/301	Neurosen und Persönlichkeitsstörungen	5x = 11%
n= 39, Mehrfachdiagnosen möglich		

4.2.4. Vorschäden des zentralen Nervensystems:

Ohne bekannte Vorschäden des zentralen Nervensystems waren 24 von 39 Patienten (62%). Mit bekannten oder vermuteten Vorschäden waren 15 von 39 Patienten (38%):

- Verdacht auf frühkindlichen Hirnschaden 4x
(2x Minderbegabung in der Testpsychologie, 1x Veränderungen im Computertomogramm, 1x ohne Nachweis)
- organisches Psychosyndrom 2x
(1x system. Lupus eryth. mit Veränderungen im Computertomogramm, Angiogramm, Hirnszintigramm und Hinweis auf organisch bedingte Leistungsminderung in der Testpsychologie; 1x cerebraler Gefäßprozess, Hirnatrophie, Infarktgebiete und Ventrikelerweiterung im Computertomogramm)
- Meningitis 1x
- Minderbegabung 4x
(davon 3x durch Testpsychologie nachgewiesen)
- Hirnatrophie 2x
(1x Nachweis im Pneumoencephalogramm, 1x Nachweis im Computertomogramm)
- Alkoholmißbrauch 5x
- Medikamentenmißbrauch 3x

Mehrfachnennungen sind möglich!

durchgeführte Untersuchungen	ohne path. Befund	mit path. Befund
EEG	34	3
Computertomogramm	8	4
Hirnszintigramm	9	1
Röntgenaufnahme d. Schädels	30	-
Testpsychologie	6	
- Minderbegabung		4
- organ. bedingte Leistungsminderung		2
Angiogramm	-	1
Pneumoencephalogramm	-	1

4.2.5. Neuroleptikatherapie vor der untersuchten Aufnahme:

Bei 12 von 39 Patienten (31%) fand sich in der Anamnese kein Hinweis auf eine früher durchgeführte Neuroleptikatherapie. Bei 27 von 39 Patienten (69%) wurden schon früher Neuroleptika gegeben, dabei 4x unter zusätzlicher Lithiumtherapie. Das am häufigsten dabei benutzte Neuroleptikum war Haloperidol (17x), dann folgten mit je 6x Thioridazin und Perazin, 5x Fluphenazin, 4x Fluspirilene, je 3x Clozapin und Penfluridol, je 2x Flupenthixol und Benperidol und je 1x Sulpirid und Perphenazin.

Von diesen 27 Patienten, denen schon früher Neuroleptika verabreicht wurden, blieben - soweit bekannt - 15 (56%) ohne EPMS während dieser Behandlung. 12 dieser 27 Patienten (44%) aber hatten schon früher EPMS.

12 Patienten nahmen Neuroleptika vor dieser Aufnahme ohne Unterbrechung ein (maximal ein Jahr, durchschnittlich 2 Monate), 15 weitere Patienten nahmen Neuroleptika mit Unterbrechungen über nicht genau bekannte Zeiträume.

4.2.6. Angeschuldigte Neuroleptika bei der untersuchten UAW:

- a) In 69% der Fälle (27 von 39 Fällen) wurde Haloperidol alleine angeschuldigt; beim Auftreten der EPMS lag die durchschnittliche Tagesdosis bei 18 mg, in 74% der Fälle betrug sie weniger als 25 mg/Tag und in 26% der Fälle wurden zwischen 25 und 60 mg/Tag verabreicht.

Tagesdosis beim Auftreten:

5 - 9 mg	8x)	unter 25 mg: 20x = 74%
10 - 14 mg	3x)	
15 - 19 mg	6x)	
20 - 24 mg	3x)	
25 - 60 mg	7x)	

Zum Zeitpunkt des Absetzens lag die durchschnittliche Tagesdosis nur mehr bei 10,5 mg, in 93% der Fälle wurden weniger als 25 mg und in nur 7% der Fälle mehr als 25 mg gegeben.

Tagesdosis beim Absetzen:

unter 5 mg	2x	}	unter 25 mg: 25x = 93%
5 - 9 mg	14x		
10 - 14 mg	5x		
15 - 19 mg	1x		
25 - 35 mg	2x		

b) In 10% der Fälle (4 von 39 Fällen) wurde Haloperidol zusammen mit Flupenthixol angeschuldigt. Die EPMS traten in allen 4 Fällen unter Haloperidol alleine auf (Tagesdosis 20, 24, 25 und 50 mg), dann wurde bis zum Absetzen die Haloperidoldosis erniedrigt (auf 10, 16, 20 und 30 mg) und zusätzlich Flupenthixol gegeben (2x je eine Injektion zu 2 ml und 3 ml, 2x je zwei Injektionen zu 2 ml/1 Woche und 3 ml/1 Woche).

c) In 21% der Fälle (8 von 39 Fällen) wurden andere Neuroleptika angeschuldigt und zwar jeweils einmal:

	Tagesdosis	
	beim Auftreten	beim Absetzen
Laevomepromazin (alleine)	45 mg	30 mg
Perazin	500 mg	300 mg
Trifluoperidol	12 mg	8 mg
Benperidol	8 mg	4 mg
Penfluridol	einmalige Gabe von 40 mg	
Fluphenazin (retard)	6 mg	6 mg
Fluphenazin (depot)	nach 3. Inj. 1 ml/1 Woche	nach 4. Inj. 1 ml/ 1 Woche
Fluspirilene	nach 2. Inj. 3 ml/1 Woche	nach 3. Inj. 3 ml/1 Woche

In 12 Fällen wurde die Dosis des angeschuldigten Neuroleptikums bis zum Absetzen nicht erniedrigt, in 2 Fällen wurde das Neuroleptikum schon nach der ersten Gabe wieder abgesetzt (1x Penfluridol, 1x Haloperidol). Bei den restlichen 25 Patienten wurde die Dosis bis zum Absetzen vermindert.

In zwei Fällen trat ein Parkinsonoid auf Lithium auf:

1. Fall: Eine weibliche, 74jährige Patientin ohne bekannte cerebrale Vorschäden wurde mit dem Verdacht auf Lithiumintoxikation aufgenommen. Sie war seit ca. 10 Jahren mit Lithiumcarbonat behandelt worden, in der letzten Zeit kombiniert mit Amitryptilin/Chlordiazepoxid (jedoch keine Neuroleptika). Bereits 3 Monate vor Aufnahme waren Gangunsicherheit und ein störender Tremor aufgetreten, die durch Zusatzmedikation von Biperiden behandelt wurden.

Bei Aufnahme wurden Bradykinese, Kribbeln in den Beinen, kleinschrittiger und schleppender Gang, Tremor und Hypokinese festgestellt. Alle Psychopharmaka wurden deshalb und wegen des Verdachts der Intoxikation durch Lithium abgesetzt. Insgesamt dauerte das Parkinsonoid 6 Wochen an.

2. Fall: Eine weibliche, 77jährige Patientin ohne bekannte cerebrale Vorschäden war seit 3 Jahren mit Unterbrechungen mit Lithiumsulfat behandelt worden, jetzt seit einem Monat vor Aufnahme ständig. Bei Beginn dieser Therapie zeigte sie bereits Tremor und kleinschrittigen Gang.

Während des jetzigen stationären Aufenthalts entwickelte sich wieder ein Parkinsonoid mit Hypokinese, Tremor, depressiver Verstimmung und Antriebsarmut, das nach 20 Tagen zum Absetzen des Lithiumpräparates zwang. 2 Tage nach Absetzen war das Parkinsonoid verschwunden. Bei einer anschließend durchgeführten Neuroleptikatherapie mit Haloperidol und Flupenthixol trat ebenfalls ein Tremor auf, daraufhin wurde wiederum die Medikation abgesetzt.

4.2.7. Dauer der Therapie mit dem angeschuldigten Neuroleptikum bis zum Auftreten der EPMS:

In 41% der untersuchten Fälle (16 von 39) traten die EPMS in der ersten Behandlungswoche mit dem angeschuldigten Neuroleptikum auf, wobei in 7 Fällen vorher kein anderes Neuroleptikum angewendet wurde, in 9 Fällen aber entweder ein anderes Neuroleptikum unmittelbar vorher oder auch das gleiche wie das jetzt angeschuldigte längstens eine Woche vor dem nun untersuchten Therapiezeitraum verabreicht wurde.

Im Durchschnitt vergingen ca. 14 Tage bis zum Auftreten der EPMS seit Beginn der Therapie mit dem angeschuldigten Neuroleptikum.

(n = 39)	Anzahl der Fälle	in Prozent
1. Behandlungswoche	16	41%
2. Behandlungswoche	10	26%
3. Behandlungswoche	6	16%
4. Behandlungswoche	3	8%
5. Behandlungswoche	2	5%
8. Behandlungswoche	1	2%
9. Behandlungswoche	1	2%

4.2.8. Dauer der Therapie mit dem angeschuldigten Neuroleptikum vom Auftreten der EPMS bis zum Absetzen:

a) Ohne Zusatzbehandlung mit Anticholinergika vor dem Absetzen:

In 11 der 39 Fälle (28%) wurde vor dem Absetzen des Neuroleptikums keine Zusatzbehandlung mit einem Antiparkinsonmittel durchgeführt. Bei 10 dieser 11 Patienten lagen außer dem Parkinsonoid noch andere Gründe für das Absetzen vor, auf die eine Biperiden-Behandlung keinen Einfluß hat:

3x Akathisie der Stufe 3, 1x Spätdyskinesie, 1x delirant Stufe 3 (zusätzlich Pneumonie durch Sedation Stufe 3), 1x verweigerte Patient die weitere Einnahme, 1x war angeschuldiges Neuroleptikum unwirksam, 2x ödematöse Schwellungen im Gesicht, 1x Schwindel;

Nur bei einem Patienten ist nicht erklärlich, warum keine Behandlung mit Biperiden versucht wurde.

In allen 11 Fällen wurde das Neuroleptikum innerhalb einer Woche nach Auftreten des Parkinsonoids abgesetzt.

- b) Mit Zusatzbehandlung mit Anticholinergika vor dem Absetzen:
Bei 28 von 39 Patienten (72%) wurde versucht, durch Gabe von Biperiden ein Absetzen des Neuroleptikums zu vermeiden. Trotzdem mußte durchschnittlich nach 9 Tagen das angeschuldigte Neuroleptikum abgesetzt werden.

Neuroleptikum abgesetzt nach Auftreten des Parkinsonoids	Anzahl	in Prozent
innerhalb der ersten Woche	14	50%
innerhalb der zweiten Woche	9	32%
innerhalb der dritten Woche	4	14%
innerhalb der fünften Woche	1	4%

Die dabei verabreichte Durchschnittsdosis von Biperiden lag bei 7 mg, wobei in 10 dieser 28 Fälle zusätzlich Biperiden-Ampullen injiziert wurden.

4.2.9. Dauer des Parkinsonoids nach Absetzen des angeschuldigten Neuroleptikums:

- a) Ohne Zusatzbehandlung mit Anticholinergika nach dem Absetzen:
Die Durchschnittsdauer des Parkinsonoids betrug bei den 15 Patienten (38%), die nach Absetzen des angeschuldigten Neuroleptikums nicht mit Anticholinergika behandelt wurden, ca. 6 Tage (gerechnet vom Tag des Absetzens an). Dabei dauerte das Parkinsonoid 11x bis zu einer Woche, 3x bis zu zwei Wochen und einmal bis zu vier Wochen an.
Von diesen 15 Fällen wurde 7x Biperiden zusammen mit dem Neuroleptikum abgesetzt und 8x weder vor noch nach dem Absetzen des Neuroleptikums Biperiden gegeben.

b) Mit Zusatzbehandlung mit Anticholinergika nach dem Absetzen: 62% der Patienten (24 von 39) wurden nach Absetzen des Neuroleptikums mit Anticholinergika behandelt.

Von diesen 24 Fällen wurde

- 11x ein Anticholinergikum (in allen Fällen Biperiden) nach Absetzen des Neuroleptikums ohne sofort anschließende erneute Neuroleptikatherapie weitergegeben. Die Dosis wurde im Vergleich zur Dosis vor dem Absetzen des Neuroleptikums in 3 Fällen erhöht, in 6 Fällen gleich gehalten und in 2 Fällen erniedrigt;

- 7x Biperiden unter sofort anschließender erneuter Neuroleptikatherapie weitergegeben, und zwar einmal in höherer, 3x in gleicher und 3x in niedrigerer Dosis wie vor dem Absetzen des Neuroleptikums;

- 3x Biperiden vor dem Neuroleptikum abgesetzt, nach einer Pause wurden Anticholinergika in niedrigerer Dosis ohne weitere Neuroleptikatherapie gegeben;

- 3x keine Anticholinergika vor dem Absetzen, aber nachher Biperiden gegeben;

Ohne sofort anschließende Neuroleptikatherapie lag die durchschnittliche Medikationsdauer der Anticholinergika bei ca. 8 Tagen; unter erneuter Neuroleptikatherapie wurde die Medikation mit Anticholinergika 7x als Dauertherapie weitergeführt. In 5 Fällen konnte eine unterschiedliche Dauer der einzelnen Symptome des Parkinsonoids festgestellt werden, davon dauerte in 2 Fällen ein Tremor bis zur Entlassung an.

Die Durchschnittsdauer des Parkinsonoids liegt (mit gleichzeitiger Anticholinergikatherapie) abgeschätzt (wegen Entlassung von 4 Patienten vor völligem Abklingen des Parkinsonoids) bei ca. 11 Tagen ab Absetzen des Neuroleptikums.

Dauer nach Absetzen	Anzahl	in Prozent
bis zu einer Woche	12	50%
bis zu zwei Wochen	6	25%
bis zu drei Wochen	1	4%
bis zu acht Wochen	1	4%
bis über die Entlassung hinaus	4	17%
(Entlassung 1x 2 Wochen, 3x 3 Wochen nach Absetzen)		

4.2.10. Übersicht über die Gesamtdauer des Parkinsonoids:

(Dauer vom Auftreten bis zum völligen Abklingen)

vor Absetzen	nach Absetzen	Anzahl	in Prozent	durchschnittliche Gesamtdauer
mit AP	mit AP	21	54%	länger als 23 Tage*
mit AP	ohne AP	7	18%	15 Tage
ohne AP	mit AP	3	8%	8 Tage
ohne AP	ohne AP	8	20%	7 Tage

* abgeschätzt wegen Entlassung von 4 Patienten vor völligem Abklingen des Parkinsonoids

AP = Antiparkinsonmittel

4.2.11. Kombination des Parkinsonoids mit anderen EPMS:

19x waren keine anderen EPMS außer dem Parkinsonoid festzustellen,
20x aber waren noch andere EPMS beteiligt:

Akathisie:	Stufe 3	15x
	Stufe 2	2x
	Stufe 1	2x
Frühdyskinesie:	Stufe 3	5x
	Stufe 2	1x
Spätdyskinesie:	Stufe 3	3x

(Mehrfachnennungen sind möglich)

4.2.12. Aufgliederung des Parkinsonoids in einzelne Symptome:

(bei 39 Patienten mit einem Parkinsonoid der Stufe 3)

	Anzahl der Patienten mit:		
	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3
Rigor	-	2	24
Tremor	2	3	19
Hypokinese	-	-	18
Artikulationsstörungen	-	-	4
zusätzliche andere EPMS:			
Frühdyskinesie	-	1	5
Spätdyskinesie	-	-	3
Akathisie	2	2	15
zusätzliche psychische Nebenwirkungen:			
Konzentrations- und Auffassungsstörungen	2	-	-
formales Denken verlangsamt	3	-	1
depressiv	1	-	4
Antriebsminderung	3	-	2
zusätzliche vegetative Nebenwirkungen:			
Speichelfluß	1	2	7
Salbengesicht	-	1	1

4.2.13. Kombinationen der einzelnen Symptome des Parkinsonoids:

(n = 39)

- Rigor, Hypokinese und Tremor: in 6 Fällen
(Rigor und Hypokinese erreichten in allen 6 Fällen die Stufe 3, der Tremor erreichte 4x die Stufe 3, 1x die Stufe 2 und 1x die Stufe 1);
- Rigor und Hypokinese ohne Tremor: in 8 Fällen
(Rigor und Hypokinese erreichten in allen 8 Fällen die Stufe 3);
- Rigor und Tremor ohne Hypokinese: in 7 Fällen
(in 5 Fällen Rigor der Stufe 3, in 2 Fällen Stufe 2; der Tre-

- mor erreichte 4x die Stufe 3, 2x die Stufe 2 und 1x die Stufe 1);
- Hypokinese und Tremor ohne Rigor: in einem Fall, immer Stufe 3;
- nur Rigor: in 5 Fällen, immer Stufe 3;
- nur Hypokinese: in 2 Fällen, immer Stufe 3;
- nur Tremor: in 10 Fällen, immer Stufe 3;

4.2.14. Medikation nach dem Absetzen:

a) keine erneute Neuroleptikatherapie
in 8 Fällen (21%)

b) Umstellung auf andere Neuroleptika

(Äquivalentdosen und Dosis nach dem Absetzen immer im Vergleich mit Dosis beim Auftreten des Parkinsonoids)

In 25 Fällen (64%) wurde auf andere Neuroleptika umgestellt, dabei traten in 17 Fällen keine weiteren EPMS mehr auf, in 8 Fällen wurden wieder EPMS beobachtet. Dabei wurde 2x die Stufe 3 erreicht (in einem Fall traten sogar noch zweimal EPMS der Stufe 3 auf), in 6 Fällen die Stufen 1 oder 2.

- keine weiteren EPMS mehr:

(n = 17)	Umstellung auf:					zusammen
	Perazin	Thioridazin	Fluspirilene	Pimozide u. Thioridazin	Trifluo- perazin	
niedrigere Äquivalentdosis	6	4	3			13
davon mit Biperiden	4	3	2			9
ohne Biperiden	2	1	1			4
höhere Äquivalentdosis	1		1	1	1	4
davon mit Biperiden			1	1	1	3
ohne Biperiden	1					1
zusammen	7	4	4	1	1	17
davon mit Biperiden	4	3	3	1	1	12
ohne Biperiden	3	1	1			5

Es wurden also 13x Neuroleptika in niedrigerer Äquivalentdosis gegeben. In 12 Fällen wurde zusätzlich Biperiden verabreicht. Bei den 4 Fällen mit höherer Äquivalentdosis wurde 3x Biperiden gegeben, in einem Fall traten trotz höherer Äquivalentdosis von Perazin und ohne Anticholinergika keine EPMS mehr auf.

- nach Umstellung wieder EPMS:

(n = 8)

In 2 Fällen weitere EPMS der Stufe 3:

In beiden Fällen traten im wesentlichen die gleichen EPMS wie vorher auf und beide Male wurde beim 2. und 3., bzw.

4. Medikationsversuch niedrigere Äquivalentdosen gewählt, jedoch ohne Zusatzmedikation von Anticholinergika.

1.Fall: Ein männlicher, 38jähriger Patient ohne cerebrale bekannte Vorschäden wurde nach der ersten UAW (Vollbild eines Parkinsonoids) unter Haloperidol auf Flupentixol in niedrigerer Äquivalentdosis umgestellt. Unter dieser Medikation entwickelte er am 5. Tag wiederum ein Parkinsonoid (Vollbild, aber leichtere Form wie vorher) und zusätzlich noch eine Akathisie der Stufe 3. Daraufhin wurde auf Flupentixol wiederum in niedrigerer Äquivalentdosis umgestellt, aber auch unter dieser Medikation stellte sich ein Parkinsonoid und eine Akathisie der Stufe 3 ein, sodaß nach einer Woche Flupentixol abgesetzt wurde und nur noch mit Thioridazin (100 mg/Tag) behandelt wurde.

2.Fall: Eine weibliche, 21jährige Patientin mit wahrscheinlichen cerebralen Vorschäden durch Meningitis und Drogenabusus und einer Minderbegabung entwickelte unter Haloperidol und Perazin ein Parkinsonoid der Stufe 3 (Hypokinese). Haloperidol wurde abgesetzt, Perazin wurde - kombiniert mit Flupentixol, in niedrigerer Äquivalentdosis - weiter gegeben. Wiederm trat eine Hypokinese der Stufe 3 auf. Flupentixol wurde abgesetzt und Perazin in niedrigerer Dosis weiter verabreicht.

In 6 Fällen weitere EPMS der Stufen 1 und 2:

Es handelte sich um 3 weibliche und 3 männliche Patienten, nur bei einem Patienten waren cerebrale Vorschädigungen bekannt. In 5 Fällen wurde bei der ersten UAW Haloperidol ange-schuldigt, einmal Penfluridol.

Übersicht über die Höhe der Äquivalentdosis und die Zusatz-medikation mit Anticholinergika nach der Umstellung:

	Perazin	Thioridazin	Fluspirilene	Perazin und Fluspirilene	Pimozide	Penfluridol	zusammen
niedrigere Äquivalentdosis	1	1	1	1	1	1	6
davon mit Biperiden				1	1		2
ohne Biperiden	1	1	1			1	4

Bei fast allen 6 Patienten traten bei der zweiten UAW etwas andere EPMS auf wie beim ersten Mal:

1. UAW:

2x Tremor und Akathisie

1x Tremor und Spätdyskinesie

3x Rigor und Hypokinesie

2. UAW:

Frühdyskinesie

Tremor und Frühdyskinesie

Tremor

Rigor und Akathisie

Rigor

Tremor

Diese zweite UAW wurde 4x nur durch Zusatzmedikation von Bi-periden, einmal durch Gabe von Biperiden mit zusätzlicher Dosiserniedrigung und einmal durch alleinige Dosiserniedrigung beherrscht.

c) wieder das gleiche Neuroleptikum wie vor der UAW

In 6 Fällen (15%) wurde nach dem Absetzen das angeschuldigte Neuroleptikum wieder verabreicht.

- keine weiteren EPMS mehr:

n = 2

(Haloperidol in gleicher Dosis und zusätzlich Laevomepromazin in geringer Dosis, Zusatzmedikation mit Biperiden; Laevomepromazin in niedrigerer Dosis, ohne Zusatzmedikation)

- weitere EPMS bei erneuter Gabe des angeschuldigten Neuroleptikums:

n = 4

In 3 Fällen weitere EPMS der Stufe 3:

In allen 3 Fällen wurden im wesentlichen wieder die gleichen EPMS wie beim ersten Mal beobachtet; es wurden auch immer niedrigere Dosen des angeschuldigten Neuroleptikums und bei Kombination mit anderen Neuroleptika niedrigere Äquivalentdosen gewählt. In allen drei Fällen wurde allerdings auf die Gabe von Anticholinergika verzichtet.

1. Fall: Ein männlicher, 66jähriger Patient ohne bekannte cerebrale Vorschädigung wurde nach der ersten UAW wieder mit Haloperidol behandelt, und zwar nur noch mit der halben Dosis, wiederum traten Rigor und Hypokinese der Stufe 3 auf. Haloperidol wurde wieder abgesetzt, eine erneute Therapie mit Neuroleptika wurde nicht durchgeführt.

2. Fall: Eine 32jährige weibliche Patientin mit wahrscheinlicher cerebraler Vorschädigung durch Alkoholabusus wurde nach der ersten UAW unter Haloperidol mit der Kombination Perazin/Haloperidol (niedrigere Äquivalentdosis) weiterbehandelt. Es wurden daraufhin die gleichen EPMS (Tremor und Akathisie) wie beim ersten Mal beobachtet. Haloperidol wurde erneut abgesetzt und nur noch mit Perazin in noch niedrigerer Äquivalentdosis behandelt.

3. Fall: Ein 73jähriger männlicher Patient mit organischem Psychosyndrom (cerebraler Gefäßprozess, Ventrikelerweiterung und Hirnatrophie) hatte in der Anamnese bereits mehrmals Tremor und Hypokinese der Stufe 3 auf Haloperidol bzw. Perazin/Haloperidol. Nach Aufnahme wurde er mit Perazin 300 mg/Tag behandelt, es traten Rigor und Hypokinese der Stufe 3 auf. Nach Absetzen von Perazin waren die EPMS nach 4 Tagen verschwunden, 7 Tage später unternahm man einen neuen Therapieversuch mit Perazin 100 mg/Tag und Haloperidol 0,5 mg/Tag (niedrigere Äquivalentdosis). Es stellte sich aber nach 20 Tagen Medikamenteneinnahme wie vorher Rigor und Hypokinese der Stufe 3 ein, zusätzlich noch Denkverlangsamung und Antriebsminderung. Perazin und Haloperidol wurden abgesetzt, die EPMS dauerten noch eine Woche an. 4 Wochen nach der letzten UAW begann man eine Therapie mit Perazin 175 mg/Tag und Haloperidol 0,6 mg/Tag (höhere Äquivalentdosis wie vorher). 12 Tage nach Therapiebeginn mußten diese Neuroleptika wegen der erneut auftretenden EPMS wieder abgesetzt werden. 2 Tage später wurde die Neuroleptikatherapie wieder aufgenommen, wieder mit Perazin/Haloperidol (75 mg und 0,6 mg/Tag), nach 9 Tagen nur noch Perazin 75 mg/Tag. Diese Dosis konnte als Dauermedikation beibehalten werden, es traten keine weiteren EPMS mehr auf.

In einem Fall weitere EPMS der Stufe 2:

Der 33jährige, männliche Patient ohne bekannte cerebrale Vorschädigung wurde nach der ersten UAW von Haloperidol/Flupenthixol auf Perazin/Flupenthixol in niedrigerer Äquivalentdosis mit Zusatzmedikation von Biperiden umgestellt. Wie vorher stellt sich Tremor und jetzt auch noch Hypokinese ein, die mit Erhöhung der Biperidendosis beherrscht werden konnten.

Zusammenfassend erhielten 6 Patienten erneut das gleiche Neuroleptikum wie vor der UAW, davon 5 in niedrigerer Äquivalentdosis und nur 2 mit Anticholinergika-Zusatztherapie. 4 Patienten zeigten daraufhin erneut EPMS, die in 3 Fällen zum nochmaligen Absetzen des Neuroleptikums führten.

Zusammenfassung von 4.2.14.:

26 der 31 Patienten, die wieder mit Neuroleptika behandelt wurden, erhielten niedrigere Äquivalentdosen. 16 der 31 Patienten wurden zusätzlich mit Biperiden behandelt. Von 19 Patienten ohne neuerliche EPMS erhielten 13 Biperiden, von 12 Patienten (39%) mit neuerlichen EPMS dagegen erhielten nur 3 Patienten Biperiden.

4.3. Akathisie

4.3.1. Zahl der Patienten mit Akathisie der Stufe 3:

n = 33

4.3.2. Alters- und Geschlechtsverteilung:

Durchschnittsalter der Patienten mit Akathisie	Durchschnittsalter der Pat., die 1980 mit Neuroleptika behandelt wurden
insgesamt 35 Jahre	insgesamt 40 Jahre
männlich 32 Jahre	männlich 36 Jahre
weiblich 41 Jahre	weiblich 43 Jahre

Das Durchschnittsalter der Akathisie-Patienten lag also insgesamt, als auch bei den männlichen und weiblichen Patienten, niedriger als das all der Patienten, die im Jahr 1980 an dieser Klinik mit Neuroleptika behandelt wurden.

Altersverteilung d. Patienten mit Akathisie		Altersverteilung d. 1980 mit Neurolepti- ka behandelten Pat.
unter 20	2 = 6%	3%
20 - 29	13 = 40%	26%
30 - 39	6 = 18%	24%
40 - 49	7 = 21%	20%
50 - 59	2 = 6%	12%
60 - 69	1 = 3%	10%
über 70	2 = 6%	5%

Die Gruppe der Patienten zwischen 20 und 29 Jahren ist also deutlich überrepräsentiert.

Die Geschlechtsverteilung der Akathisie-Patienten zeigt ein umgekehrtes Bild wie die Geschlechtsverteilung aller Patienten, die 1980 an dieser Klinik mit Neuroleptika behandelt wurden: 60% der Akathisie-Patienten waren männlich (Vergleichszahl 40%) und 40% weiblich (Vergleichszahl 60%).

4.3.3. Psychiatrische Diagnosen:

n = 33

295/297.2	schizophrene Psychosen und Paraphrenie	25x = 76%
296	affektive Psychosen	6x = 18%
300/301	Neurosen und Persönlichkeitsstörungen (alleinige Diagnose)	2x = 6%

4.3.4. Vorschäden des zentralen Nervensystems:

Ohne bekannte Vorschäden des zentralen Nervensystems waren 20 von 33 Patienten (61%). Mit bekannten oder vermuteten cerebralen Vorschäden wurden 13 von 33 Patienten (39%) eingestuft, davon waren 77% männliche Patienten.

- Verdacht auf frühkindlichen Hirnschaden 3x
(1x Veränderungen im Computertomogramm, 1x Minderbegabung in der Testpsychologie)
- cerebraler Gefäßprozess, Mark- und Rindenatrophie, 1x
Leukodystrophie
(Veränderungen im Echoencephalogramm, Computertomogramm und EEG)
- Hirnatrophie 2x
(2x Veränderungen im Computertomogramm, 1x Hinweis auf organisch bedingte Leistungsminderung in der Testpsychologie)

- Alkoholmißbrauch 5x
 - Medikamentenmißbrauch 3x
 - Minderbegabung 2x
- (2x nachgewiesen in der Testpsychologie)

(Mehrfachnennungen sind möglich)

durchgeführte Untersuchungen	ohne path. Befund	mit path. Bef.
EEG	29	1
Computertomogramm	2	4
Hirnszintigramm	8	-
Röntgenaufnahme des Schädels	25	-
Ultraechogramm	-	1
Testpsychologie	4	
- Minderbegabung		2
- organisch bedingte Leistungs- minderung		1

4.3.5. Neuroleptikatherapie vor der untersuchten Aufnahme:

Keine Neuroleptikatherapie vor der untersuchten Aufnahme war bei 27% der Patienten (9 von 33) aus der Anamnese bekannt. Bei 73% der Patienten (24 von 33) wurden schon früher Neuroleptika gegeben, dabei 3x unter zusätzlicher Lithiumtherapie. Am häufigsten wurde dabei Haloperidol benutzt (15x), dann folgten Thioridazin (6x), Clozapin und Fluphenazin (je 5x), Perazin (4x) und verschiedene andere.

Von diesen 24 Patienten, die schon früher mit Neuroleptika behandelt wurden, hatten 71% schon EPMS während dieser Therapie. 29% blieben - soweit bekannt - ohne EPMS.

12 Patienten nahmen Neuroleptika vor dieser Aufnahme ohne Unterbrechung regelmäßig ein (maximal 6 Jahre, durchschnittlich 9 Monate). 12 weitere Patienten nahmen Neuroleptika mit Unterbrechungen über nicht genau bekannte Zeiträume ein.

4.3.6. Angeschuldigte Neuroleptika bei der untersuchten UAW:

n = 33

- a) In 61% der Fälle (20 von 33) wurde Haloperidol alleine angeschuldigt. Beim Auftreten der EPMS lag die durchschnittliche Tagesdosis bei 19 mg, in 75% der Fälle wurden unter 25 mg/Tag und in 25% der Fälle zwischen 25 und 60 mg/Tag verabreicht.

Tagesdosis beim Auftreten:

unter 5 mg	2x	} unter 25 mg : 15x = 75%
5 - 9 mg	1x	
10 - 14 mg	4x	
15 - 19 mg	5x	
20 - 24 mg	3x	
25 - 60 mg	5x	

Zum Zeitpunkt des Absetzens lag die durchschnittliche Tagesdosis nur mehr bei 9 mg, in 95% der Fälle wurden weniger als 25 mg und nur in einem Fall mehr als 25 mg/Tag gegeben.

Tagesdosis beim Absetzen:

unter 5 mg	4x	} unetr 25 mg: 20x = 95%
5 - 9 mg	7x	
10 - 14 mg	3x	
15 - 19 mg	3x	
20 - 24 mg	2x	
25 mg	1x	

- b) In 21% der Fälle (7 von 33) wurde Haloperidol zusammen mit einem anderen Neuroleptikum angeschuldigt, und zwar 3x mit Perazin und je 1x mit Fluspirilene/Perazin, Laevomepromazin, Thioridazin und Flupenthixol. Dabei betrugen die Tagesdosen von Haloperidol zwischen 5 mg und 20 mg, die Tagesdosen von Perazin bis zu 300 mg, von Laevomepromazin 150 mg, von Thioridazin 400 mg und die Wochendosen von Fluspirilene und Flupenthixol je 2 ml.

c) In den restlichen 18% aller Fälle wurden andere Neuroleptika angeschuldigt (6 von 33 Fällen):

2x Penfluridol (1x Auftreten und Absetzen nach der ersten
Einnahme von 40 mg; 1x 3 mg/Tag und 100 mg
Perazin/Tag)

2x Flupenthixol (1x 20 mg/2 Wochen und 200 mg/Tag Thioridazin;
1x 20 mg/Woche)

1x Benperidol 2 mg/Tag

1x Fluspirilene 3 ml/1Woche

In 36% der Fälle trat die Akathisie nach einer Änderung der
Medikation auf:

3x nach Injektion eines Depot-Neuroleptikums

6x nach plötzlicher Dosissteigerung

3x nach plötzlicher Dosisverminderung

Nach Auftreten der Akathisie wurde in 11 Fällen die Tagesdosis
bis zum Absetzen nicht verändert, in 18 Fällen wurde die Tages-
dosis verringert, in 2 Fällen erhöht und in 2 Fällen wurde
schon nach der ersten Gabe das Neuroleptikum wieder abgesetzt
(1x Penfluridol, 1x Haloperidol).

4.3.7. Dauer der Behandlung mit dem angeschuldigten Neurolep- tikum bis zum Auftreten der Akathisie:

innerhalb der ersten Woche	17x = 52%
innerhalb der zweiten Woche	6x = 18%
innerhalb der dritten Woche	5x = 15%
innerhalb der vierten Woche	1x = 3%
innerhalb der fünften Woche	1x = 3%
innerhalb der sechsten Woche	1x = 3%
innerhalb der siebten Woche	1x = 3%
innerhalb der achten Woche	1x = 3%

Durchschnittlich trat die Akathisie 13 Tage nach Behandlungs-
beginn mit dem angeschuldigten Neuroleptikum auf.

In den 17 Fällen, in denen die Akathisie schon nach der ersten Medikationswoche auftrat, wurde in 8 Fällen vorher kein anderes Neuroleptikum angewendet, in 9 Fällen aber vorher schon längere Zeit (von 2 Wochen bis zu über 3 Monaten) mit anderen Neuroleptika behandelt oder das angeschuldigte Neuroleptikum längstens eine Woche vorher schon einmal gegeben. In 2 Fällen trat die Akathisie innerhalb der ersten Woche bei Verabreichung von Penfluridol auf (1x am ersten, 1x am zweiten Tag). In den 18 Fällen, bei denen zusätzlich zur Akathisie noch ein Parkinsonoid (Stufen 1, 2 oder 3) zu beobachten war, konnte nur in 5 Fällen ein unterschiedliches Auftreten von Akathisie und Parkinsonoid festgestellt werden, und zwar trat die Akathisie in 3 Fällen später und in 2 Fällen früher als das Parkinsonoid auf.

4.3.8. Dauer vom Auftreten der Akathisie bis zum Absetzen des Neuroleptikums:

bis zu einer Woche	19x = 58%
bis zu zwei Wochen	8x = 24%
bis zu drei Wochen	4x = 12%
bis zu vier Wochen	1x = 3%
bis zu sechs Wochen	1x = 3%

Im Durchschnitt wurde das Neuroleptikum 9 Tage nach Auftreten der Akathisie abgesetzt.

4.3.9. Dauer der Akathisie nach Absetzen des angeschuldigten Neuroleptikums:

bis zu einer Woche	21x = 64%
bis zu zwei Wochen	4x = 12%
bis zu drei Wochen	3x = 9%
bis zu vier Wochen	4x = 12%
bis zu sieben Wochen	1x = 3%

Im Durchschnitt dauerte die Akathisie nach Absetzen des angeschuldigten Neuroleptikums 9 Tage an.

4.3.10. Zusatzmedikation wegen der Akathisie vor und nach dem Absetzen:

- 9 von 33 Patienten (27%) erhielten weder vor noch nach Absetzen des angeschuldigten Neuroleptikums eine Zusatzmedikation wegen der Akathisie (Anticholinergika, Antidepressiva, Tranquillizer oder niedrigpotente Neuroleptika wie Promethazin).
- 15 von 33 Patienten (46%) wurden sowohl vor als auch nach dem Absetzen einer solchen Therapie unterzogen und zwar wurde 7x nur Biperiden, 3x nur Diazepam, 4x die Kombination Biperiden/Diazepam und 1x nur Amitryptilin verwendet.
- In 7 von 33 Fällen (21%) wurde zwar vor dem Absetzen des Neuroleptikums eine Zusatzmedikation durchgeführt, nicht jedoch nach dem Absetzen. Dabei wurde 4x Biperiden gegeben und je einmal Diazepam, Lorazepam und die Kombination Biperiden/Diazepam/Lorazepam.
- 2 von 33 Patienten (6%) erhielten erst nach dem Absetzen des Neuroleptikums eine Zusatzmedikation wegen der Akathisie und zwar 1x Biperiden und 1x die Kombination Clobazam/Promethazin/-Dikaliumclorazepat/ Amitryptilin.

4.3.11. Gesamtdauer der Akathisie:

bis zu einer Woche	10x = 31%
bis zu zwei Wochen	5x = 15%
bis zu drei Wochen	7x = 21%
bis zu vier Wochen	6x = 18%
bis zu fünf Wochen	2x = 6%
bis zu sieben Wochen	2x = 6%
bis zu acht Wochen	1x = 3%

Im Durchschnitt war die Gesamtdauer der Akathisie (Auftreten bis zum völligen Abklingen) 17 Tage.

4.3.12. Symptome der Akathisie:

Die genauen Symptome der Akathisie wurden in den wenigsten Fällen genau beschrieben und festgehalten, es dürfte sich aber im wesentlichen (und ungefähr gleich häufig) um

- subjektive quälende Unruhe
 - Unfähigkeit, sitzen zu bleiben
 - Unruhe in den Beinen
- gehandelt haben.

4.3.13. Kombination der Akathisie mit anderen EPMS:

n = 33

nur Akathisie (Stufe 3)	14x = 42%
Frühdyskinesie und Akathisie (beide Stufe 3)	1x
Frühdyskinesie, Parkinsonoid und Akathisie (alle Stufe 3)	1x
Akathisie, Parkinsonoid (beide Stufe 3) und Spät- dyskinesie)	1x
Akathisie und Parkinsonoid (beide Stufe 3)	13x = 39%
Akathisie (Stufe 3) und Parkinsonoid (Stufen 1 und 2)	3x

Insgesamt war also eine Akathisie der Stufe 3 18x (55%) mit einem Parkinsonoid der Stufen 1, 2, oder 3 kombiniert, davon allein 14x (42%) mit einem Parkinsonoid der Stufe 3.

4.3.14. Medikation nach dem Absetzen:

a) keine erneute Neuroleptikatherapie in 9 Fällen (27%)

b) Umstellung auf andere Neuroleptika in 19 Fällen (58%):

(Äquivalentdosen und Dosis nach dem Absetzen immer im Vergleich mit Dosis beim Auftreten der Akathisie)

In 19 Fällen wurde auf Neuroleptika umgestellt, die vor der UAW nicht angewendet und auch nicht angeschuldigt wurden.

Dabei traten in 13 Fällen keine weiteren EPMS mehr auf, in 6 Fällen wurden jedoch wieder EPMS beobachtet, die in 2 Fällen die Stufe 3 erreichten und in 4 Fällen nur die Stufen 1 oder 2.

- keine weiteren EPMS mehr in 13 Fällen:

	Umstellung auf:						
	Fluspirilene	Thioridazin	Perazin	Perazin/Pen-fluridol	Trifluoperazin	Clozapin	Haloperidol
niedrigere Äquivalentdosis	3	3	3	1		1	11
davon mit Biperiden	2		2	1			5
mit Diazepam	2		2				4
ohne Zusatzmed.	1	3				1	5
höhere Äquivalentdosis					1		2
davon mit Biperiden					1		2
mit Diazepam					1	1	2
ohne Zusatzmed.							1

Es wurden also 11x Neuroleptika in niedrigerer Äquivalentdosis gegeben, dabei 5x ohne Zusatzmedikation, 5x mit Biperiden und 4x mit Diazepam. In den 2 Fällen mit höherer Äquivalentdosis wurde beide Male Biperiden und einmal zusätzlich noch Diazepam gegeben.

- nach Umstellung wieder EPMS der Stufe 3 in 2 Fällen:

1. Fall: Ein männlicher, 32jähriger Patient ohne bekannte cerebrale Vorschäden, aber mit einer aus der Anamnese bekannten früheren Akathisie, wurde nach der 1. UAW (Akathisie der Stufe 3)

unter Flupenthixol (20 mg/1 Woche) auf Haloperidol/Thioridazin in etwa gleicher Äquivalentdosis ohne Zusatzmedikation umgestellt. Unter dieser Medikation entwickelte sich 4 Tage nach der letzten UAW wiederum eine Akathisie der Stufe 3 und jetzt auch noch ein Parkinsonoid der Stufe 3 (Rigor, Hypokinese, Antriebsminderung und depressive Verstimmung). Nun wurde nur noch mit Thioridazin in niedrigerer Äquivalentdosis mit Zusatzmedikation von Diazepam behandelt, aber nach 6 Tagen wurde die 3. UAW beobachtet (Akathisie und depressive Verstimmung der Stufen 3), anschließend wurde keine Therapie mit Neuroleptika mehr durchgeführt. Die Akathisie, die seit der ersten UAW mit unterschiedlicher Stärke bestanden hatte, verschwand erst daraufhin völlig.

2. Fall: Ein männlicher, 22jähriger Patient ohne bekannte cerebrale Vorschäden hatte auf Haloperidol (12 mg/Tag) eine Akathisie und Artikulationsstörungen der Stufen 3 entwickelt. Die Medikation wurde deshalb auf Fluspirilene in niedrigerer Äquivalentdosis mit Zusatzmedikation von Biperiden umgestellt, aber schon nach der ersten Injektion (4 ml) von Fluspirilene am Tag nach Absetzen von Haloperidol entwickelte sich wieder eine Akathisie der Stufe 3, die vorher schon völlig abgeklungen war. Nach einer Woche wurde mit Thioridazin in langsam steigender Dosierung weiterbehandelt, bis die gleiche Äquivalentdosis wie bei Fluspirilene erreicht war. Unter dieser Medikation zeigte der Patient keine EPMS mehr.

- weitere EPMS der Stufen 1 und 2 in 4 Fällen:

Es handelte sich um 2 männliche und 2 weibliche Patienten; bei 2 Patienten waren keine cerebrale Vorschädigungen bekannt, 2 Patienten hatten in der Anamnese schon einmal eine Akathisie. In allen vier Fällen wurde auf Neuroleptika in niedrigerer Äquivalentdosis umgestellt und zwar 2x auf Perazin (mit Zusatzmedikation von Biperiden) und je 1x auf Pimozide und Fluspirilene (jeweils ohne Zusatzmedikation).

c) wieder das gleiche Neuroleptikum wie vor der UAW in 5 Fällen (15%):

5 Patienten erhielten erneut das gleiche Neuroleptikum wie vor der UAW, alle 5 in niedrigerer Äquivalentdosis, aber nur 2 mit einer Zusatzmedikation wegen der Akathisie (1x Biperiden, 1x Amitryptilin).

Keine weiteren EPMS konnten unter folgenden Medikationen in 4 Fällen beobachtet werden:

- Perazin (vorher Perazin/Haloperidol), Zusatzmedikation mit Amitryptilin;
- Perazin (vorher Perazin/Haloperidol/Fluspirilene), Zusatzmedikation mit Biperiden;
- Perazin (vorher Perazin/Penfluridol), ohne Zusatzmedikation
- Thioridazin/Pimozide (vorher Thiorodazin/Flupenthixol), ohne Zusatzmedikation;

In einem Fall konnten weitere EPMS der Stufe 3 bei erneuter Gabe des angeschuldigten Neuroleptikums beobachtet werden:

1. UAW: Haloperidol, dann 2. UAW unter Perazin/Haloperidol in niedrigerer Äquivalentdosis (wieder Tremor und Akathisie der Stufe 3), dann nur noch Perazin in noch niedrigerer Äquivalentdosis, ohne Zusatzmedikation wegen der Akathisie;

Zusammenfassung von 4.3.14.:

Insgesamt entwickelten 7 von 33 Patienten mehrere EPMS nacheinander während ihres Klinikaufenthalts, 3 der 7 Patienten hatten mehrmals EPMS der Stufe 3. 4 dieser 7 Patienten waren männlich, bei ebenfalls 3 Patienten waren cerebrale Vorschädigungen bekannt.

21 der 24 Patienten, die wieder mit Neuroleptika behandelt wurden, erhielten niedrigere Äquivalentdosen, davon 10 ohne Zusatzmedikation wegen der vorher bestandenen Akathisie. 15 dieser 21 Patienten blieben unter der neuen Medikation ohne weitere EPMS.

4.4. Spätdyskinesie

4.4.1. Zahl der Patienten mit Spätdyskinesien:

insgesamt n = 31 (untersucht wurden alle Fälle, also die Stufen
1,2 und 3)

davon mit UAW bei Aufnahme: n = 28

mit UAW während des stationären Aufenthalts: n = 3

4.4.2. Alters- und Geschlechtsverteilung:

Durchschnittsalter der Patienten mit Spätdyskinesien	Durchschnittsalter d. Patienten, die 1980 mit Neuroleptika be- handelt wurden
insgesamt 47 Jahre	insgesamt 40 Jahre
männlich 33 Jahre	männlich 36 Jahre
weiblich 55 Jahre	weiblich 43 Jahre

Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten mit Spätdyski-
nesien lag also deutlich höher als das der Patientinnen, die im
Jahr 1980 an dieser Klinik mit Neuroleptika behandelt wurden.

	Altersverteilung d. Pat. Pat. mit Spätdyskinesien	Altersverteilung d. mit Neuroleptika behandelten Patienten (1980)
unter 20	1 = 3%	3%
20 - 29	2 = 6%	26%
30 - 39	8 = 26%	24%
40 - 49	6 = 19%	20%
50 - 59	7 = 23%)	12%)
60 - 69	4 = 13%) 46%	10%) 27%
über 70	3 = 10%)	5%)

Besonders große Abweichungen in der Altersverteilung ergeben sich also in den Gruppen der 20 - 29jährigen, der 50 - 59jährigen und der über 70jährigen Patienten. Insgesamt waren 46% der Patienten mit Spätdyskinesien über 50jährig (Vergleichszahl aller Patienten, die 1980 an dieser Klinik mit Neuroleptika behandelt wurden: 27%) und nur 9% unter 30jährig (Vergleichszahl: 29%).

Bei der Geschlechtsverteilung der Patienten mit Spätdyskinesien ergibt sich ein Überwiegen der weiblichen Patienten: 65% der Patienten waren weiblich (Vergleichszahl der Patienten, die 1980 an dieser Klinik mit Neuroleptika behandelt wurden: 60%), 35% waren männlich (Vergleichszahl: 40%).

4.4.3. Psychiatrische Diagnosen:

295 und 297.2	schizophrene Psychosen und Paraphrenie	23x = 74%
296	affektive Psychosen	6x = 20%
290.9	organ. Psychosyndrom (multiple Hirninfarkte), alleinige Diagnose	1x = 3%
311	pharmakogene Depression, alleinige Diagnose	1x = 3%

4.4.4. Vorschäden des zentralen Nervensystems:

Ohne bekannte Vorschäden des zentralen Nervensystems waren 20 von 31 Patienten, das entspricht 65%. Bei 11 von 31 Patienten (35%) waren cerebrale Vorschäden bekannt oder konnten zumindest vermutet werden.

- Hirnatrophie 8x
(7x Veränderungen im Computertomogramm, 1x Veränderungen im Pneumoencephalogramm, 3x Hinweis auf organisch bedingte Leistungsminderung in der Testpsychologie)
- organisches Psychosyndrom 3x
(2x Hirnatrophie mit je einmal Hinweis auf organisch

- bedingte Leistungsminderung in der Testpsychologie und Veränderungen im Computertomogramm; 1x multiple Infarktgebiete mit Veränderungen im Computertomogramm und Hinweis auf organ. bedingte Leistungsminderung in der Testpsychologie)
- Minderbegabung 2x
(1x Hinweis auf Minderbegabung in der Testpsychologie)
 - Verdacht auf minimale cerbrale Dysfunktion und cerebrale Assymetrie 1x
(Veränderungen im Röntgenbild des Schädels und im EEG)
 - hochparietales Aneurysma 1x
(Veränderungen im Computertomogramm)
 - Alkoholmißbrauch 1x

Mehrfachnennungen sind möglich

durchgeführte Untersuchungen	ohne path. Befund	mit path. Bef.
EEG	27	1
Computertomogramm	9	-
Hirnszintigramm	5	-
Röntgenaufnahme des Schädels	18	1
Testpsychologie	2	
Minderbegabung		1
organ. bed. Leistungsmind.		4
Pneumoencephalogramm	1	1

4.4.5. Neuroleptikatherapie vor der untersuchten Aufnahme:

Vor der untersuchten Aufnahme wurden alle 31 Patienten mit Neuroleptika behandelt (längste Medikationsdauer 22 Jahre), 17 Patienten erhielten während dieser Therapie dauernd Neuroleptika und 14 Patienten wurden in Intervallen mit Neuroleptika behandelt.

In 10 Fällen wurde die Spätdyskinesie vor Aufnahme nicht bemerkt oder bestand vor Aufnahme noch nicht und wurde dann bei dieser Aufnahme zum erstenmal festgestellt.

in 3 Fällen wurde die Spätdyskinesie während des untersuchten stationären Aufenthalts entwickelt oder auch nur zum erstenmal bemerkt.

In 18 Fällen bestand die Spätdyskinesie schon längere Zeit und wurde schon vor der Aufnahme bemerkt und zum Teil auch schon behandelt:

2x bestand die Spätdyskinesie bis zu einem Monat vor Aufnahme

7x bestand die Spätdyskinesie bis zu einem Jahr vor Aufnahme

9x bestand die Spätdyskinesie länger als ein Jahr (bis zu 8 Jahre) vor Aufnahme;

(im Durchschnitt ca. 2 Jahre vor Aufnahme)

Von diesen 18 Fällen erfolgte diese letzte Aufnahme in 5 Fällen wegen der Spätdyskinesie.

4.4.6. Zusatzmedikation mit Anticholinergika während der vorhergehenden Neuroleptikatherapie vor Auftreten der Spätdyskinesie:

Bei 4 von 31 Patienten waren keine Angaben darüber aus der Anamnese zu entnehmen, weitere 4 Patienten erhielten während dieser Zeit keine Anticholinergika. Alle anderen 23 Patienten (74%) wurden zumindest zeitweise mit Anticholinergika behandelt.

Bei 4 dieser 23 Patienten reicht die Dauer der Anticholinergikagabe bis zum Anfang der Neuroleptikatherapie zurück (bis zu 4,5 Jahre vor Auftreten der Spätdyskinesie).

Die insgesamt längste Dauer der Anticholinergika-Zusatzmedikation (2 Jahre vor Auftreten der Spätdyskinesie bis 6 Jahre nach Auftreten) und die zugleich höchste Dosierung führte zu einer therapieresistenten Spätdyskinesie (Therapieversuche mit Dimethylamino-äthanol = Deanol und Tiapridex) mit "Hampelmannngang".

4.4.7. Dauer der Neuroleptikatherapie bis zum Auftreten der Spätdyskinesie:

Die Spätdyskinesie wurde zum erstenmal bemerkt nach einer Behandlungsdauer mit Neuroleptika von

unter 1/2 Jahr	4x
1/2 bis 1 Jahr	5x
bis zu 2 Jahren	2x
bis zu 3 Jahren	3x
bis zu 4 Jahren	2x
bis zu 5 Jahren	3x
über 5 Jahren	12x

4.4.8. Therapie der Spätdyskinesie vor Aufnahme:

Bei 5 der 18 Patienten mit einer vor Aufnahme bereits bekannten Spätdyskinesie wurde der Versuch einer Behandlung der Spätdyskinesie unternommen. Bei Aufnahme bestanden diese behandelten Spätdyskinesien 7 Monate bis 6 Jahre.

Therapieversuche mit:

4x Tiapridex (3x ohne Erfolg, 1x mit kurzzeitiger Besserung)

2x Deanol = Dimethylaminoäthanol (ohne Erfolg)

1x Clozapin (gute Besserung, dann abgesetzt wegen der bekannten Risiken)

1x Baclofen (keine Information über die Wirkung)

4.4.9. Auftreten der Spätdyskinesie nach Dosisänderung:

In 81% der Fälle (25 von 31) ist nicht feststellbar, ob die Spätdyskinesie nach einer Dosisänderung auftrat.

In 2 Fällen trat die Spätdyskinesie wahrscheinlich nach Absetzen der Neuroleptikatherapie auf (Spätdyskinesie einmal 1 Monat und einmal 2 1/2 Monate nach letzter Gabe des Neuroleptikums erstmals beobachtet).

In 2 Fällen trat die Spätdyskinesie nach Injektion eines Depot-Neuroleptikums auf (1x in 4x höherer Dosis wie gewöhnlich und 1x nach der ersten Injektion).

In einem Fall trat die Spätdyskinesie nach Dosiserhöhung und in ebenfalls einem Fall nach Dosisverminderung (Ausschleichversuch) auf.

4.4.10. Lokalisation der Spätdyskinesie:

- unbekannt in 2 Fällen (6%)
- orofaciale Spätdyskinesien in 14 Fällen (45%)
(Das Gesamtdurchschnittsalter dieser Patienten lag bei 48 Jahren, 64% der Patienten waren zwischen 40 und 59 Jahre alt. 43% der Patienten waren männlich mit einem Durchschnittsalter von 39 Jahren, 57% waren weiblich mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren.)
- orofaciale Spätdyskinesien und Spätdyskinesien an anderen Körperregionen in 12 Fällen (39%)
(Das Gesamtdurchschnittsalter lag bei 50 Jahren, 17% der Patienten waren männlich mit einem Durchschnittsalter von 26 Jahren und 83% waren weiblich mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren.)

beteiligte Körperregionen					Anzahl
Kopf	Hals	Rumpf	obere Extr.	untere Extr.	
x	x		x		1x
x	x	x	x		1x
x			x		3x
x		x	x		1x
x				x	1x
x		x			2x
x			x	x	1x

- Spätdyskinesien nur an anderen Körperregionen, keine orofacialen Spätdyskinesien in 3 Fällen (10%)
(Das Gesamtdurchschnittsalter lag bei 41 Jahren, 67% waren männlich mit einem Durchschnittsalter von 31 Jahren und 33% waren weiblich, das entspricht einer Patientin mit einem Alter von 61 Jahren.)

beteiligte Körperregionen:

Rumpf und untere Extremität	1x
Rumpf, obere und untere Extremität	1x
untere Extremität	1x

Orofaciale Spätdyskinesien wurden am häufigsten genannt (53% aller beteiligten Körperregionen). Beschrieben wurden z.B. Zungenwälzen, Zunge herausstrecken, Schmatzbewegungen, Kaubewegungen, Gähnen, Zähne fletschen, Grimassieren, ständiges Blinzeln.

Mit 19% aller beteiligten Körperregionen waren die oberen Extremitäten betroffen (z.B. Stereotypien wie "Wolle wickeln, Geldzählen, Pillendrehen"; distal betonte athetotische Bewegungen, drehende choreatiforme Bewegungen der Hand), mit 12% die untere Extremität (z.B. Plantarflexion, bizarre Gangstörungen wie "Hampelmann-gang" und "taschenmesserartiger Gang"), mit 12% der Rumpf (z.B. athetotische Bewegungen nach vorne, Torsion und unwillkürliche Beugung des Oberkörpers) und mit 4% der Hals (z.B. Torsion, Kopf zur Seite, ticartiges Nicken des Kopfs).

4.4.11. Subjektive Beeinträchtigung des Patienten durch die Spätdyskinesie:

In 61% der Fälle (19 von 31) war über eine eventuelle subjektive Beeinträchtigung des Patienten durch die Spätdyskinesie keine Information aus der Krankengeschichte zu entnehmen. In 19% der Fälle (6 von 31) war die Spätdyskinesie den betroffenen Patienten quälend bewußt; in 13% der Fälle (4 von 31) war den Patienten ihr Zustand zwar bewußt, aber sie fühlten sich durch die Spätdyskinesie nicht gestört; in 7% der Fälle (2 von 31) war sie den Patienten nicht bewußt.

4.4.12. Therapie seit Aufnahme:

a) Absetzen der bisherigen Medikation, keine weitere Neuroleptikatherapie in 7 Fällen (22%)

Abgesetzt wurden je einmal Perphenazin, Pimozide, Benperidol, Perazin/Haloperidol, Flupenthixol, Fluphenazin und Haloperidol. In zwei dieser Fälle wurde das Neuroleptikum auch wegen fehlender Indikation abgesetzt (1x endogene Depression und 1x organisches Psychosyndrom).

In 2 dieser 7 Fälle wurde auf jede weitere Psychopharmakagabe verzichtet, dabei war einmal die Spätdyskinesie 26 Tage nach Absetzen des Neuroleptikums verschwunden, einmal aber trat keine Besserung der Spätdyskinesie ein (Patient mit Minderbegabung und Hirnatrophie).

5 der 7 Patienten wurden mit anderen Psychopharmaka (Biperiden, Antidepressiva und Diazepam) weiterbehandelt. Dabei konnte bei 4 Patienten eine Besserung der Spätdyskinesie festgestellt werden; bei dem Patienten, der Diazepam erhielt, sogar eine gute Besserung.

insgesamt Verlauf der Spätdyskinesie:

Verschwinden der Spätdyskinesie	1x
Besserung	5x
keine Besserung	1x

b) Absetzen der bisherigen Medikation, Umsetzen auf ein anderes Neuroleptikum ohne Pause in 6 Fällen (19%)

Abgesetzt wurden je einmal Haloperidol, Fluphenazin, Flupenthixol, Laevomepromazin/Fluphenazin, Fluspirilene/Haloperidol, Flupenthixol/Laevomepromazin/Haloperidol.

Umgesetzt wurde auf:

	Thioridazin	Clozapin	Perazin	Haloperidol	Flupenthixol	Bromperidol _x
in niedrigerer Äquiv.dosis mit Besserung		1 1	1 1			
in höherer Äquiv.dosis mit Besserung						1 1
in gleicher Äquiv.dosis ohne Besserung	1				1 1	
mit Verschwinden	1					
in unbekannter Äquiv.dosis mit Besserung xx				1 1		

x Versuchspräparat

xx Dosierung des Neuroleptikums
vor Aufnahme unbekannt

In einem Fall war ein nochmaliges Absetzen des Neuroleptikums (Flupenthixol) wegen Verstärkung der Spätdyskinesie und der gleichzeitig bestehenden Akathisie nötig. Es wurde auf Thioridazin umgestellt, aber auch bei Entlassung des Patienten nach 2 Monaten hatte sich keine Besserung ergeben. Der Patient war ohne cerebrale Vorschäden, die Spätdyskinesie bestand seit 3 Wochen vor Aufnahme.

c) Absetzen der bisherigen Medikation, Umsetzen auf ein anderes Neuroleptikum mit Pause in 5 Fällen (16%)

Abgesetzt wurden je einmal Laevomepromazin/Floropipamid, Thioridazin/Laevomepromazin, Flupenthixol und zweimal Fluphenazin.

Umgesetzt wurde auf:

	Clozapin	Haloperidol	Pimozide/ Thioridazin
in niedrigerer Äquiv.dosis	1	1	
mit Besserung	1 ^x		
mit Verschwinden		1 ^x	
in höherer Äquiv.dosis		1	1
ohne Besserung		1	1
in gleicher Äquiv.dosis		1	
mit Verschwinden		1 ^x	

^x in allen drei Fällen trat die Besserung oder das Verschwinden der Spätdyskinesie schon vor Gabe des neuen Neuroleptikums auf, also in der Zeit ohne Neuroleptika.

Das Intervall zwischen Absetzen des zuletzt verabreichten Neuroleptikums und Gabe des neuen lag zwischen 8 und 44 Tagen, im Durchschnitt bei 28 Tagen.

In zwei Fällen war ein nochmaliges Absetzen der Neuroleptika wegen Verstärkung der Spätdyskinesien nötig: einmal bei einem Patienten mit cerebraler Vorschädigung wurde Haloperidol, einmal bei einem Patienten ohne cerebrale Vorschädigung wurde Pimozide/Thioridazin wieder abgesetzt (beide Male in höherer Äquivalentdosis verabreicht).

- d) Absetzen der bisherigen Medikation und nach Pause wieder Therapieversuch mit dem gleichen Neuroleptikum in 3 Fällen (10%)
- Fluspirilene nach 13 Tagen Pause in niedrigerer Dosierung weiter bei Patienten mit cerebraler Vorschädigung (minimale cerebrale Dysfunktion); ohne Besserung der Spätdyskinesie
 - Absetzen von Perazin und Fluphenazin, daraufhin Verschlimmerung der Spätdyskinesie, nach einer Woche Pause Verabreichung von Perazin/Haloperidol in höherer Äquivalentdosis, aber keine Besserung der Spätdyskinesie; Patient ohne cerebrale Vor-

schäden;

- Flupenthixol wurde vor allem wegen Parkinsonoid und Akathisie abgesetzt (Spätdyskinesie nur Stufe 1), nach 12 Tagen Pause Flupenthixol/Thioridazin in niedrigerer Äquivalentdosis, aber die Neuroleptika mußten wegen Depression und Prädelir der Stufe 3 abgesetzt werden; dann Therapieversuch mit Haloperidol in höherer Äquivalentdosis wie vor erstem Absetzen führte zur Verschlimmerung der Spätdyskinesie, daraufhin wurde mit Clozapin weiterbehandelt; insgesamt keine Besserung der Spätdyskinesie; Patient ohne cerebrale Vorschäden;

In allen drei Fällen trat also bei einem erneuten Therapieversuch mit dem vorher schon angeschuldigten Neuroleptikum keine Besserung ein. In zwei Fällen wurden die Neuroleptika in niedrigerer, einmal in höherer Äquivalentdosis gegeben, zweimal kombiniert mit anderen Neuroleptika. In einem Fall war ein nochmaliges Absetzen der Neuroleptika wegen Verstärkung der Spätdyskinesie nötig.

e) kein Absetzen des Neuroleptikums, Weiterführen der bisherigen Medikation in 4 Fällen (13%)

- Perphenazin, zusätzlich Haloperidol, in höherer Äquivalentdosis, Besserung der Spätdyskinesie;
- Benperidol/Fluphenazin in höherer Dosis, Besserung der Spätdyskinesie;
- Haloperidol/Fluphenazin in niedrigerer Dosierung, keine Besserung der Spätdyskinesie (Patient ohne cerebrale Vorschäden);
- Perazin in gleicher Dosis, keine Besserung der Spätdyskinesie (Patient mit organischem Psychosyndrom);

f) unmittelbar vor Aufnahme keine Neuroleptika in 4 Fällen (13%)

- 2x stationär Clozapin, in beiden Fällen Besserung der Spätdyskinesie, Pause einmal 1 1/2 Monate, einmal 8 Monate;
- 1x stationär keine Neuroleptika, Spätdyskinesie trat 2 Tage

vor Aufnahme auf, Haloperidol war vor 2 1/2 Monaten schon abgesetzt worden; 14 Tage nach Aufnahme war die Spätdyskinesie verschwunden;

- 1x stationär Haloperidol/Laevomepromazin, keine Besserung der Spätdyskinesie (Patientin ohne cerebrale Vorschäden, Therapie mit einem Medikament, das zur Behandlung des Prämenopausensyndroms verwendet wird und neben Östrogen und Progesteron in geringen Dosen das Neuroleptikum Methylpiperazinylphenothiazinylbutanon enthält, über nur 1/2 Jahr bis 2 Jahre vor der untersuchten Aufnahme; die Spätdyskinesie besteht nun seit 2 Jahren, seither wurden aber keine Neuroleptika mehr verabreicht);

g) Neuroleptikatherapie unmittelbar vor Aufnahme unbekannt in 2 Fällen (7%)

Unter Haloperidol bzw. Perazin kam es beide Male zu einer Besserung der Spätdyskinesie.

Zusammenfassung von 4.4.12.:

Verschwinden der Spätdyskinesie in 5 Fällen:

- 1x nach Absetzen der bisherigen Medikation, keine weitere Neuroleptikatherapie mehr;
- 3x nach Absetzen der bisherigen Medikation, Umsetzen auf ein anderes Neuroleptikum (Haloperidol in niedrigerer und gleicher, Thioridazin in gleicher Äquivalentdosis);
- 1x unmittelbar vor Aufnahme und stationär keine Neuroleptika;

Besserung der Spätdyskinesie in 16 Fällen:

- 5x nach Absetzen der bisherigen Medikation, keine weitere Neuroleptikatherapie mehr;
- 5x nach Absetzen der bisherigen Medikation, Umsetzen auf ein anderes Neuroleptikum (2x Clozapin, 1x Perazin in niedrigerer, Versuchspräparat in höherer und Haloperidol in unbekannter

Äquivalentdosis);

2x kein Absetzen des Neuroleptikums, Weiterführen der bisherigen Medikation (Perphenazin/Haloperidol und Benperidol/Fluphenazin in höherer Äquivalentdosis);

2x unmittelbar vor Aufnahme keine Neuroleptika, stationär Clozapin;

2x Neuroleptikatherapie vor Aufnahme unbekannt, stationär Haloperidol bzw. Perazin;

keine Besserung der Spätdyskinesie in 10 Fällen:

(davon 4 Patienten mit cerebralen Vorschäden ^X)

1x Absetzen der bisherigen Medikation, keine weitere Neuroleptikatherapie mehr ^X;

3x Absetzen der bisherigen Medikation, Umsetzen auf ein anderes Neuroleptikum (Flupenthixol in gleicher, Haloperidol^X und Pimozide/Thioridazin in höherer Äquivalentdosis);

3x Absetzen der bisherigen Medikation und nach Pause wieder Therapiversuch mit dem gleichen Neuroleptikum (Fluspirilene^X in niedrigerer, Perazin/Haloperidol und Haloperidol in höherer Äquivalentdosis);

2x kein Absetzen des Neuroleptikums, Weiterführen der bisherigen Medikation (Haloperidol/Fluphenazin in niedrigerer, Perazin^X in gleicher Äquivalentdosis);

1x unmittelbar vor Aufnahme keine Neuroleptika, stationär Haloperidol/Laevomepromazin;

Übersicht über die medikamentöse Therapie nach dem Absetzen:

	Clozapin	keine Neuroleptika	weitere Neuroleptikatherapie: Äquivalentdosis			
			niedriger	gleich	höher	unbekannt
Verschwinden der Spätdyskinesie in 5 Fällen = 16%		2	1	2		
Besserung der Spätdyskinesie in 16 Fällen = 52%	4	5	1		3	3
keine Besserung der Spätdyskinesie in 10 Fällen = 32%		1	2	2	4	1
	4x = 13%	8x = 26%	4x = 13%	4x = 13%	7x = 23%	4x = 13%

Von 31 Fällen konnte also 5x ein Verschwinden der Spätdyskinesie beobachtet werden (2x ohne Neuroleptika, 3x weiter Neuroleptika), 16x eine Besserung der Spätdyskinesie (5x ohne Neuroleptika, 4x unter Clozapin, 7x weiter Neuroleptika) und 10x keine Besserung der Spätdyskinesie festgestellt werden (1x ohne Neuroleptika, 9x mit Neuroleptika).

4.4.13. Fallbeschreibungen der Patienten, die nach Absetzen des angeschuldigten Neuroleptikums mit Clozapin behandelt wurden:

1. 30-jähriger männlicher Patient ohne cerebrale Vorschäden; Spätdyskinesie besteht seit 6 Jahren (bizarre Gangstörungen: "Hampelmannengang"), bewußt und quälend; früher unter Clozapintherapie gute Besserung; Aufnahme auch wegen Neueinstellung auf Clozapin; Besserung der Spätdyskinesie;

2. 31jähriger männlicher Patient mit cerebralen Vorschäden, Hirnatrophie im CT ; Aufnahme wegen Spätdyskinesie, Dauer vermutlich weniger als einen Monat; betroffen Extremitäten und Rumpf (stereotype Bewegungen); nach einem Monat ohne Neuroleptika und anschließender Einstellung auf Clozapin hat sich die Spätdyskinesie stark gebessert;
3. 30jähriger männlicher Patient ohne cerebrale Vorschäden; Spätdyskinesie besteht seit 9 Monaten; Aufnahme auch wegen Spätdyskinesie; betroffen: perioral, Zunge, obere Extremität (distal betonte athetotische Bewegungen), Schultergürtel und Rumpf (Torsion des Rumpfs und des Kopfs); bewußt und quälend; Neuroleptika wurden einen Monat vor Aufnahme abgesetzt, stationär wurde Clozapin verabreicht; darunter Besserung der Spätdyskinesie;
4. 49jährige weibliche Patientin ohne cerebrale Vorschäden; Spätdyskinesie besteht seit 2 Jahren; betroffen: periorale Zuckungen, Zungenwälzen, obere und untere Extremitäten und Rumpf (athetotische Bewegungen); ca. 8 Monate vor Aufnahme wurden alle Neuroleptika abgesetzt; stationär wurde Clozapin verabreicht, darunter Besserung der Spätdyskinesie;

4.5. Kasuistik: malignes neuroleptisches Syndrom

Der einzige Patient mit malignem neuroleptischem Syndrom innerhalb der Beobachtungsperiode war ein 21jähriger, männlicher Soldat.

Der Patient war im Arrest auffällig geworden durch verbale und tätliche Aggressivität, paranoide Ideen, Ideenflucht, Denkzerfahrenheit bis Wortsalat, Buchstabensymbolik und ständiges inadäquates Lachen. Im Verlauf der letzten 2 Jahre waren mehrfach über einige Wochen anhaltende psychische Veränderungen beobachtet worden.

psychischer Befund bei Aufnahme: hervorstechend waren Orientierungsstörungen zu Ort, Zeit und Situation, in der Stimmung war er euphorisch bis dysphorisch, außerordentlich affektlabil, das formale Denken war vollständig zerfahren er war psychomotorisch agitiert. Es konnten ausgeprägte Auffassungs- und Konzentrationsstörungen festgestellt werden, inhaltliche Denkstörungen werden erst nach einigen Tagen nach Rückgang der formalen Denkstörungen sichtbar (Beziehungs- und Größenideen).

physischer Befund bei Aufnahme: körperlich-neurologische Untersuchung, Schädelübersichtsröntgenaufnahme, EEG, EKG, Schilddrüsendiagnostik, Liquoruntersuchung, Routinelaboruntersuchung und Computertomogramm waren ohne pathologischen Befund; es konnten auch keine ungewöhnlichen Stoffwechselstörungen wie Porphyrrie oder Morbus Wilson festgestellt werden;

Therapie und Verlauf: Das paranoid-manische Syndrom mit ausgeprägten aggressiven Durchbrüchen wurde zunächst mit relativ niedrigen Dosierungen Haloperidol und Laevomepromazin behandelt, nachdem es jedoch wiederholt zu gefährlichen Situationen auf Station gekommen war, bei denen auch andere Patienten in Gefahr gerieten, mußte eine hochdosierte neuroleptische Therapie durchgeführt werden (Penfluridol bis 400 mg/Woche, Haloperidol bis 60 mg/Tag, Laevomepromazin bis 1000 mg/Tag). Mit Reduktion von

Haloperidol und Laevomepromazin wurde dann noch zusätzlich Diazepam (40 mg/Tag) verabreicht, aber auch unter dieser Therapie war der Patient nur mühsam zu halten, die inhaltlichen Denkstörungen und die aggressiven Spitzen erwiesen sich als nicht ausreichend beeinflußt. Die formalen Denkstörungen bildeten sich jedoch sehr gut zurück.

Nach drei Wochen Hochdosierung wurden die Neuroleptikadosen reduziert. Während der Reduktion entwickelte sich ein malignes neuroleptisches Syndrom nach insgesamt 8 Wochen Neuroleptikatherapie (massiver Rigor, Hypokinese, mittel- bis grobschlägiger Tremor, Hyperpyrexie bis $39,5^{\circ}\text{C}$ als Ausdruck einer zentralen Temperaturregulationsstörung, Laborveränderungen mit Leukozytose und maximaler BKS-Beschleunigung, Bewußtseinseintrübung und Orientierungsstörung, außerdem Hypersalivation, trockene abgeschilferte Haut und Gelenkschmerzen).

Der Patient wurde am nächsten Tag in die Medizinische Klinik verlegt. Dort wurden die üblichen internistischen Notfallmaßnahmen sowie eine vollständige Medikamentenpause durchgeführt. Innerhalb von 3 Tagen verschwand die Bewußtseinseintrübung vollständig, der Rigor blieb 6 Tage außerordentlich stark bestehen, außerdem trat ein frühdyskinetisches Syndrom ein (prompte Besserung auf Biperiden intravenös und oral). Nach Aufhellung des Bewußtseins war die psychotische Symptomatik abgeklungen, allerdings war im Zuge der Notfallmaßnahmen eine inkomplette Plexusparese links entstanden, die aber sehr gute Rückbildungstendenz zeigt.

Nach 13 Tagen wurde der Patient in weiterhin psychopathologisch weitgehend unauffälligem Zustand in die Klinik zurückübernommen, nach einem Tag wurde er in ambulante Weiterbehandlung entlassen.

Entlassungsmedikation: Biperiden

Eine spätere neuroleptische Medikation sollte nur mit äußerster Vorsicht durchgeführt werden.

5. DISKUSSION

5.1. Das Patientenkollektiv

Bei allen folgenden Untersuchungen und Vergleichen bezüglich des Patientenkollektivs wurde die Dosis der Neuroleptika unberücksichtigt gelassen.

Infolgedessen sind die Häufigkeiten für Frühdyskinesie, Parkinsonoid und Akathisie der Stufe 3, die im Ergebnisteil dargestellt wurden, nur mit Vorsicht zu beurteilen, da Neuroleptika in äußerst unterschiedlichen Dosierungen verabreicht wurden. Manche Patienten erhielten Neuroleptika in einer sehr niedrigen Dosis um die schlafanstoßende und sedierende Wirkung der Neuroleptika auszunützen. Bei solch niedrigen Dosen treten extrapyramidale Symptome praktisch nie auf, was die Häufigkeitszahlen (siehe 4.) natürlich verfälscht.

- Alters- und Geschlechtsverteilung

Eine Häufung von Frühdyskinesien fand sich bei unserem Patientenkollektiv in der Gruppe der Patienten unter dem 20. Lebensjahr im Vergleich mit der Altersverteilung der mit Neuroleptika behandelten Patienten. Das Durchschnittsalter bei Patienten mit Frühdyskinesien lag mit 33 Jahren allgemein niedriger als das der Vergleichsgruppe (4.1.2.) mit 40 Jahren.

Diese Beobachtungen decken sich mit Angaben aus der Literatur (20,32), wonach Frühdyskinesien vor allem bei Kindern und Jugendlichen auftreten. Die Tendenz zur höheren Anfälligkeit von Frauen für Frühdyskinesien (39) bestätigte sich aber in unserer Studie nicht.

Ein ähnliches Bild wie bei den Patienten mit Frühdyskinesien bezüglich der Altersverteilung ergab sich bei den Patienten mit

Parkinsonoid (4.2.2.) und mit Akathisie (4.3.2.). Das Durchschnittsalter der Patienten lag niedriger als das der Vergleichsgruppe. Eine besonders starke Abweichung bei den Parkinsonoidpatienten ergab sich in der Gruppe der unter 20jährigen, die - entgegen Literaturangaben (32), wo eine Häufung von Parkinsonoid bei älteren Patienten beschrieben wird - vergleichsweise stark repräsentiert waren. Zu erklären könnte diese Diskrepanz vielleicht dadurch sein, daß jüngere Patienten oft mit höheren Dosen, ältere Patienten aber oft mit niedrigeren Dosen - wegen der häufigen Primärdiagnose endogene Depression - behandelt wurden.

Bei den Akathisiepatienten gab es eine besonders auffällige Häufung bei den 20 - 29jährigen; in der Literatur werden Akathisien als besonders häufig bei Patienten mittleren Alters beschrieben (32).

Die Geschlechtsverteilung unserer Parkinsonoid- und Akathisiepatienten könnte ein Hinweis auf die höhere Anfälligkeit von männlichen Patienten sein. Besonders hervorzuheben ist, daß alle 5 Patienten mit einem Vollbild des Parkinsonoids männlich waren. Unsere Zahlen sind jedoch zu klein, um Aussagen über diesen Sachverhalt machen zu können.

Auch unter Lithium-Medikation trat in 2 Fällen ein Parkinsonoid auf. Nach Literaturangaben (10,28) kann es nach langjähriger gleichzeitiger Gabe von Antidepressiva und Lithiumsalzen zur Ausprägung der typischen Symptome kommen. In einem der beiden Fälle lag eine dementsprechende Anamnese vor, während im anderen Fall keine Einnahme von Antidepressiva, sondern nur von Lithiumsalzen angegeben wurde. Hierzu sowie zu allem folgenden, was sich zu Angaben aus der Anamnese bezieht, ist zu erwähnen, daß diese Angaben zumeist unvollständig waren. Beide Patienten waren alt, eventuell spielt das Alter oder auch eine stärkere Sensibilität auf Lithium eine Rolle.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Spätdyskinesien spiegelt die in der Literatur vertretene Auffassung wieder (2,4,7,15,20,21,23,27,33). Das Durchschnittsalter insgesamt, besonders deutlich das der weiblichen Patienten mit Spätdyskinesien, lag höher als das der Vergleichsgruppe. Fast 50% der Patienten mit Spätdyskinesien waren über 50 Jahre alt (bei Vergleichsgruppe 27%), nur 9% unter 30 Jahre alt (bei Vergleichsgruppe 29%). Auch in der Geschlechtsverteilung läßt sich ein Überwiegen der weiblichen Patienten finden (4.4.2.).

- Vorschäden des zentralen Nervensystems

(4.1.4., 4.2.4., 4.3.4., 4.4.4.)

Bei den Patienten mit extrapyramidal-motorischen Symptomen wurden in einem hohen Prozentsatz der Fälle cerebrale Vorschäden vermutet. Am häufigsten traf dies bei den Patienten mit Frühdyskinesien zu, nämlich bei 57%. Bei Parkinsonoidpatienten war der Anteil 38%, bei Akathisiepatienten 39% und bei Spätdyskinesiepatienten 35%.

Die therapeutische Schlußfolgerung daraus sollte sein: wenn EPMS (besonders Frühdyskinesie) auftreten, sollte nach cerebralen Vorschäden gefahndet werden, da diese anscheinend zu diesen Neuroleptika-Nebenwirkungen prädisponieren.

5.2. Frühdyskinesie

- Medikation bei Patienten mit Frühdyskinesie

In den meisten Fällen (65%) wurde Haloperidol für die Frühdyskinesie angeschuldigt (4.1.9.). Das muß nicht unbedingt ein Zeichen für die Potenz von Haloperidol zur Erzeugung von EPMS sein, vielmehr ist es darauf zurückzuführen, daß Haloperidol am

häufigsten von allen Neuroleptika an dieser Klinik - speziell als Initialmedikation - verordnet wird.

33% der Patienten, die vor dieser untersuchten Neuroleptika-Nebenwirkung schon mit Neuroleptika behandelt worden waren, hatten bereits während dieser Therapie Frühdyskinesien. Bei 57% aller Patienten mit Frühdyskinesien konnten mehrere Male EPMS festgestellt werden. Das spricht für eine Individualdisposition mancher Patienten, wie sie auch in der Literatur (32) beschrieben wird.

Die Zusatzmedikation mit Anticholinergika betreffend (4.1.10.) erhebt sich die Frage, warum überhaupt die angeschuldigten Neuroleptika abgesetzt wurden, wenn doch Anticholinergika nach Literaturbeschreibungen (4,12,20,27,35,38) alle Symptome rasch beheben sollen. Es gibt dafür verschiedene Möglichkeiten der Erklärung: einmal könnten diese doch erheblichen und subjektiv bestimmt erschreckenden Nebenwirkungen den Patienten in seiner Mitarbeit bei der Therapie beeinträchtigen - ein Absetzen des angeschuldigten Neuroleptikums hat deshalb vor allem psychologischen Effekt; zum anderen könnte man mit einem anderen Neuroleptikum eventuell den gleichen antipsychotischen Effekt aber ohne die unangenehmen Nebenwirkungen erreichen. Außerdem werden viele Patienten die Einnahme der schuldigen Medikamente verweigern.

Man sollte beachten, daß die Therapie mit Neuroleptika und Anticholinergika möglichst nicht abrupt gleichzeitig abgebrochen wird, sondern wie in 50% der untersuchten Fälle durchgeführt, das Anticholinergikum noch über das Absetzen des Neuroleptikums hinaus verabreicht wird (4.1.10.). Allerdings sollte eine Dauertherapie mit Anticholinergika - wie in 22% der Fälle - unter anderem wegen der Gefahr der Förderung einer Spätdyskinesie vermieden werden (1,4,21,23,33).

- Verlauf und Therapie der Frühdyskinesie

In 79% der Fälle trat übereinstimmend mit Literaturangaben die Frühdyskinesie innerhalb der ersten Therapiewoche mit Neuroleptika auf (4.1.11.) (4,11,12,27,32,35,38). In allen 14 Fällen wurde das angeschuldigte Neuroleptikum innerhalb der ersten Woche nach Auftreten der Frühdyskinesie abgesetzt, in 36% sogar schon am Tag des Auftretens (4.1.12.).

In 86% der Fälle wurde nach dem Absetzen eine erneute Therapie mit Neuroleptika durchgeführt, davon bei 25% (= 3 Patienten) mit dem vorher angeschuldigten Neuroleptikum zusammen mit einem Anticholinergikum. Bei einem dieser Patienten trat wieder eine Frühdyskinesie der Stufe 3 auf, bei allen anderen Patienten wurden keine derartigen Nebenwirkungen mehr beobachtet.

Man sollte deshalb möglichst bei einer erneuten Neuroleptikamedikation ein anderes - niederpotentes - Neuroleptikum und zusätzlich vorübergehend Anticholinergika verwenden, wobei am häufigsten (in 33%) an dieser Klinik Perazin verordnet wurde.

5.3. Parkinsonoid

- Medikation bei Patienten mit Parkinsonoid

Wie schon in 5.2. beschrieben, wurde auch bei den Patienten mit Parkinsonoid als häufigstes Neuroleptikum Haloperidol angeschuldigt, und zwar in 69% der Fälle, davon in 74% in einer Tagesdosis unter 25 mg beim ersten Auftreten der Nebenwirkung. Bis zum Absetzen des Neuroleptikums wurde die Tagesdosis in den meisten Fällen verringert - von durchschnittlich 18 mg auf 10,5 mg (4.2.6.).

Auch hier - wie bei den Frühdyskinesien - liegt der Grund für die Häufigkeit der Anschuldigung von Haloperidol vor allem darin, daß Haloperidol an dieser Klinik sehr häufig verordnet wird und stark wirksame Neuroleptika besonders für die Auslösung von Parkinsonoiden verantwortlich gemacht werden (35).

Bei 44% der Patienten, die jetzt ein Parkinsonoid entwickelten, war schon während einer früher durchgeführten Neuroleptikatherapie eine extrapyramidale Symptomatik beobachtet worden (4.2.5.).

39% der Patienten, die nach der untersuchten Nebenwirkung wieder mit Neuroleptika behandelt wurden, entwickelten während dieser Therapie wiederum EPMS (4.2.14.).

Das Parkinsonoid trat durchschnittlich 14 Tage nach Behandlungsbeginn auf, in 41% schon innerhalb der ersten Behandlungswoche mit dem angeschuldigten Neuroleptikum, aber auch bei einem Patienten erst nach 2 Monaten (4.2.7.). Auch in der Literatur finden sich über diesen Punkt unterschiedliche Angaben, die Aussagen reichen von einigen Tagen bis zu mehreren Wochen (4,25,32,35).

- Verlauf und Therapie des Parkinsonoids

72% der Patienten wurden vor dem Absetzen des Neuroleptikums mit einem Anticholinergikum behandelt - nach Literaturangaben die gängige Therapie (4,35) - trotzdem mußte durchschnittlich 9 Tage nach Auftreten des Parkinsonoids das angeschuldigte Neuroleptikum abgesetzt werden. Dies ist damit zu erklären, daß in unserer Untersuchung nur Patienten mit Parkinsonoid der Stufe 3, d.h. Absetzen der Medikation, erfaßt wurden, während in anderen Fällen das Anticholinergikum wirksamer war.

Bei 67% der betroffenen Patienten trat Rigor, bei 62% Tremor, bei 46% Hypokinese und bei 10% Artikulationsstörungen als Hauptsymptome auf, wie auch in der Literatur beschrieben (4,17,20,31,35,38,39). 6 der 39 Patienten entwickelten dabei ein Vollbild des Parkinsonoids mit Tremor, Hypokinese und Rigor (4.2.12.). Gleichzeitig waren Frühdyskinesien, Akathisien und auch Spätdyskinesien zu beobachten, und zwar bei 51% (4.2.11. und 4.2.13.).

Nach dem Absetzen des angeschuldigten Neuroleptikums wurde in 21% keine weitere Neuroleptikatherapie durchgeführt. Alle anderen Patienten wurden entweder auf andere Neuroleptika umgestellt - am häufigsten auf Perazin - oder aber mit dem gleichen Neuroleptikum wie vorher weiter behandelt (4.2.14.), meistens in niedrigerer Dosierung.

5.4. Akathisie

- Medikation bei Patienten mit Akathisie

Auch bei den 33 Patienten, die unter Neuroleptikamedikation eine Akathisie entwickelten, war Haloperidol mit 61% das am häufigsten angeschuldigte Medikament (4.3.6.). Die Ursache dafür ist, wie schon bei Frühdyskinesie und Parkinsonoid erwähnt, vor allem in der hohen Verordnungshäufigkeit von Haloperidol als erstes Neuroleptikum zu suchen.

Auch bei den 73% der Akathisiepatienten, die schon vor dieser Aufnahme Neuroleptika bekamen, wurde als häufigstes Neuroleptikum Haloperidol gegeben, 50% der Patienten nahmen Neuroleptika vor dieser Aufnahme regelmäßig ein (4.3.5.). Bei 71% dieser Patienten wurden unter dieser früheren Neuroleptikatherapie schon EPMS beobachtet (4.3.5.), was ein Zeichen für eine gewisse Individualdisposition sein könnte.

Bei einem relativ hohen Prozentsatz (36%) trat die untersuchte Akathisie erst nach einer Änderung der Medikation auf und zwar sowohl nach Dosisreduzierungen als auch nach Dosiserhöhungen (4.3.6.). Die Behandlungsdauer mit Neuroleptika bis zum Auftreten der Akathisie variierte genauso wie die Angaben darüber in der Literatur (4,11,20,27,32). Sie trat in 52% innerhalb der ersten Woche, aber auch innerhalb der achten Woche nach Therapiebeginn, im Durchschnitt nach 13 Tagen auf (4.3.7.). Auf das

Zutreffen von Literaturbeschreibungen, nach denen sich eine Akathisie im allgemeinen erst nach Auftreten eines Parkinsonoids manifestiert (4,20), konnte kein Hinweis gefunden werden. Nur in 5 der 18 Fälle, in denen eine Akathisie und ein Parkinsonoid zusammen beobachtet wurden, wurde der Zeitpunkt des Auftretens als unterschiedlich beurteilt. Allerdings trat in 2 dieser 5 Fälle die Akathisie eher auf als das Parkinsonoid (4.3.7.). Zu beachten ist aber, daß in 55% eine Akathisie zusammen mit einem Parkinsonoid auftrat, das sind 18 der 33 Fälle von Akathisie (4.3.13.).

- Verlauf und Therapie der Akathisie

Die genauen Symptome einer Akathisie, wie sie in der Literatur beschrieben wurden (4,11,20,27,35,39), konnten in den meisten Fällen nicht genau festgestellt werden, da die Aufzeichnungen darüber nur unzureichend waren (4.3.12.).

Durchschnittlich 9 Tage nach Auftreten der Akathisie wurde das Neuroleptikum abgesetzt (4.3.8.), ebenfalls 9 Tage dauerte sie danach noch an (4.3.9.).

Vor dem Absetzen des angeschuldigten Neuroleptikums wurde in 67% der Fälle eine Zusatzmedikation durchgeführt und zwar am häufigsten mit Anticholinergika (auch wegen eines gleichzeitig bestehenden Parkinsonoids) und/oder Antidepressiva und/oder Tranquilizern (4.3.10.). Trotzdem kam es in all diesen Fällen zur Entwicklung einer Akathisie der Stufe 3, was auch Literaturangaben entspricht, wonach Akathisien nur unzureichend durch Anticholinergika zu beeinflussen seien (4,11,20) und nur erhebliche Dosisreduktionen und Zusatzmedikationen von Tranquilizern zum gewünschten Erfolg führten (4,10,35). Das Mittel der Dosisreduktion wurde auch bei unseren Patienten angewendet (4.3.6.): bei 18 der 33 Patienten wurde die Tagesdosis vom Auftreten der Akathisie bis zum Absetzen verringert, jedoch ohne durchgreifenden Erfolg.

Nach dem Absetzen wurde in 52% der Fälle eine Zusatzmedikation wie oben beschrieben durchgeführt (4.3.10.), in 27% wurde nach dem Absetzen auf eine erneute Neuroleptikamedikation verzichtet.. in 58% wurde auf Neuroleptika umgestellt, die vor der untersuchten Nebenwirkung nicht angewendet wurden, in 15% griff man auf das gleiche (angeschuldigte) Neuroleptikum wie vor der untersuchten Nebenwirkung zurück. Bei all den Fällen, in denen wiederum Neuroleptika gegeben wurden, konnten in 29% wieder EPMS beobachtet werden (4.3.14.).

5.5. Spätdyskinesie

Die häufigsten psychiatrischen Grunderkrankungen der Patienten mit Spätdyskinesien waren mit 74% die schizophrenen Psychosen und Paraphrenien, es folgten mit 20% affektive Psychosen, der Rest verteilte sich auf organisches Psychosyndrom bzw. pharmakogene Depression als alleinige Diagnose (je ein Fall) (4.4.3.).

- Medikation bei Patienten mit Spätdyskinesie

Aufgrund der zum Teil erheblichen Vorbehandlungsdauer (bis zu 22 Jahre) mit Neuroleptika und der in den meisten Fällen nur äußerst ungenauen anamnestischen Angaben der Patienten können über die genaue Medikation sowohl quantitativ als auch qualitativ keine sicheren Aussagen getroffen werden. Die Spätdyskinesien traten sowohl nach Intervallgaben von Neuroleptika als auch nach Dauertherapie auf (4.4.5.).

Bezüglich der Zusatzmedikationen mit Anticholinergika, die in der Literatur (1,4,21,23,33) für die Entwicklung von Spätdyskinesien mitverantwortlich gemacht werden, konnten aus den Anamnesen ebenfalls nur unzureichende Informationen gewonnen werden (4.4.6.). Man kann aber davon ausgehen, daß der größte

Teil dieser Patienten (ungefähr 3/4) zeitweise oder dauernd zusätzlich zu ihrer Neuroleptikamedikation auch noch mit Anticholinergika behandelt wurden.

- Therapie und Verlauf der Spätdyskinesien

Auch die Dauer der Neuroleptikatherapie bis zum erstmaligen Auftreten der Spätdyskinesie ist aus den oben erwähnten Gründen nur sehr grob zu erfassen. Die Angaben darüber liegen bei einem halben Jahr bis zu über 5 Jahren, also in allen Fällen eine "langdauernde Therapie", wie sie in der Literatur (4,7,15,20, 21,23,33) als prädisponierend für die Entstehung von Spätdyskinesien beschrieben wird (4.4.7).

Über die genaue Lokalisation der Spätdyskinesien liegen allerdings relativ ausführliche Beschreibungen vor (4.4.10.). Der überwiegende Teil der Patienten hatte orofaciale Spätdyskinesien (45%), bei einer anderen Gruppe von Patienten konnten sowohl orofacial als auch an anderen Körperteilen Spätdyskinesien festgestellt werden (39%), ein kleiner Teil von Patienten (10%) hatten keine orofacialen, sondern nur Spätdyskinesien an anderen Körperregionen.

Über vorausgegangene Therapien der Spätdyskinesien finden sich in den Anamnesen nur spärliche Angaben. Über die aktuellen verschiedenen Therapieversuche (1.3.4.), die ja laut Literatur (25,27) nur äußerst unbefriedigend verlaufen sollen, liegen allerdings genauere Angaben vor (4.4.12.). Nach Literaturangaben (1,2,15,20,27,33) sollte beim ersten Zeichen einer Spätdyskinesie - wenn es die Grunderkrankung erlaubt - das Neuroleptikum abgesetzt werden, was nach einer eventuellen kurzzeitigen Verschlimmerung in rund 50% zu einer Besserung der Spätdyskinesie führen soll. Bei 26% (8 von 31 Fällen) der untersuchten Patienten

ten wurde diese Maßnahme ergriffen; alle bis auf einen Patienten zeigten eine Besserung der Spätdyskinesie. Bei diesem Patienten konnte eine cerebrale Vorschädigung festgestellt werden, was auch nach Literaturangaben die Entstehung einer irreversiblen Spätdyskinesie begünstigt (24).

Auch andere Therapieversuche, wie in 1.3.4. beschrieben, wurden angewendet:

- 52% (16 von 31 Fällen) wurden mit anderen Neuroleptika weiterbehandelt, etwa zur Hälfte nach einer gewissen Pause. 4 Patienten zeigten daraufhin keine Besserung der Spätdyskinesie.
- Bei 16% der Patienten (5 von 31 Fällen) führte die Weiterbehandlung mit dem vorher angeschuldigten Neuroleptikum zu keiner Besserung der Spätdyskinesie; bei 6% (2 von 31 Fällen) der so behandelten Patienten konnte eine Besserung der Spätdyskinesie festgestellt werden.

Zusammenfassend konnte bei etwa einem Drittel keinerlei Besserung der Spätdyskinesie erzielt werden. Bei 9 dieser 10 unbesserten Fälle wurden weiter Neuroleptika verabreicht.

Dagegen konnte bei 2/3 (21 Patienten) eine Besserung oder sogar ein Verschwinden der Spätdyskinesie beobachtet werden. Davon erhielten 7 Patienten keine Neuroleptika mehr, 10 wurden weiter mit Neuroleptika behandelt, bei weiteren 4 Patienten wurde die Neuroleptikatherapie mit Clozapin weitergeführt.

Hervorzuheben ist, daß sich bei allen 4 Patienten, denen Clozapin nach Absetzen der anderen Neuroleptika verabreicht wurde, die Spätdyskinesie besserte (4.4.12. und 4.4.13.).

6. ZUSAMMENFASSUNG

Extrapyramidal-motorische Symptome stellen eine wichtige Gruppe von Nebenwirkungen bei Neuroleptikatherapie dar. Sie entwickeln sich abhängig von der Art und Dosis des Neuroleptikums und der Individualdisposition des Patienten.

Zu den extrapyramidal-motorischen Symptomen (EPMS) werden die Frühdyskinesien, das Parkinsonoid, die Akathisie und die Spätdyskinesien gezählt. Auch beim malignen neuroleptischen Syndrom können extrapyramidale Symptome beobachtet werden.

Die Fragestellung der Arbeit war:

- gibt es bestimmte Voraussetzungen zur Entstehung von EPMS?
- welche Neuroleptika wurden für die Entstehung von EPMS angeschuldigt?
- wie äußern sich EPMS im allgemeinen?
- welche Therapiemöglichkeiten von EPMS wurden angewendet und welche versprechen Erfolg?
- welche medikamentöse Therapie wurde nach Absetzen der angeschuldigten Neuroleptika angewendet um möglichst erneute EPMS zu vermeiden?

Untersuchungsgut waren 96 Patienten, bei denen im Untersuchungszeitraum von Mai 1979 bis Dezember 1980 in der Psychiatrischen Universitätsklinik München EPMS aufgetreten waren und deshalb die neuroleptische Therapie abgesetzt wurde (Ausnahme Spätdyskinesien: zusätzlich wurde das Jahr 1981 und auch Patienten, bei denen die Neuroleptika nicht abgesetzt wurden, berücksichtigt).

Die Ergebnisse dieser Arbeit stammen sowohl aus der Auswertung von Erhebungsbögen, die im Rahmen des Projekts "Drug Monitoring in der Psychiatrie" erstellt wurden, als auch aus einer retrospektiven Untersuchung der betreffenden Krankengeschichten mit Hilfe eines Fragebogens.

Die genannten Quellen wurden nach folgenden Kriterien ausgewertet:

- Alters- und Geschlechtsverteilung, psychiatrische Diagnosen, Vorschäden des zentralen Nervensystems;
- Neuroleptikatherapie vor der Aufnahme;
- angeschuldigte Neuroleptika, Dauer der Medikation vor dem Auftreten der EPMS und bis zum Absetzen des Neuroleptikums, Dauer der EPMS, Zusatzmedikation, Beschreibung der einzelnen Symptome;
- Medikation nach dem Absetzen der Neuroleptika;

Ergebnisse und Schlußfolgerungen dieser Untersuchung:

1. Frühdyskinesien traten in 14 Fällen, ein Parkinsonoid in 39 Fällen, eine Akathisie in 34 Fällen und Spätdyskinesien in 31 Fällen auf. Das ergibt im Vergleich zur Zahl der Patienten, die im Beobachtungszeitraum mit Neuroleptika behandelt wurden, Häufigkeiten für Frühdyskinesien, Parkinsonoid und Akathisie, die sehr gering sind. Ursache dafür kann sein, daß erstens nur Fälle berücksichtigt wurden, bei denen die Neuroleptika abgesetzt wurden und zweitens die Dosis der verabreichten Neuroleptika nicht berücksichtigt wurde und somit auch Patienten mitgezählt wurden, denen Neuroleptika nur in sehr niedrigen Dosierungen verabreicht wurden.

2. Frühdyskinesien traten vor allem bei jugendlichen Patienten (Häufung bei Patienten unter 20 Jahren), Akathisien bei Patienten mittleren Alters (Häufung bei Patienten zwischen 20 und 29 Jahren) auf, was mit Literaturangaben übereinstimmt. Beim Parkinsonoid dagegen konnte die in der Literatur beschriebene Häufung bei älteren Patienten nicht beobachtet werden, sondern eher eine Bevorzugung der unter 20jährigen Patienten. Spätdyskinesien traten vor allem bei älteren weiblichen Patienten auf. Männliche Patienten scheinen dagegen mehr für Parkinsonoid und Akathisie anfällig zu sein.

3. Vorschäden des zentralen Nervensystems wurden in einem hohen Prozentsatz vermutet, anscheinend sind sie zu den Prädispositionsfaktoren zu zählen.

4. Haloperidol war bei Frühdyskinesien, Parkinsonoid und Akathisie das am häufigsten für die Erzeugung von EPMS angeschuldigte Neuroleptikum. Das muß aber nicht unbedingt nur ein Zeichen für die Potenz von Haloperidol zur Erzeugung von EPMS sein, vielmehr ist es darauf zurückzuführen, daß Haloperidol am häufigsten von allen Neuroleptika an dieser Klinik - speziell als Initialmedikation - verordnet wird.

Bei Patienten mit Spätdyskinesien können aufgrund der zum Teil erheblichen Vorbehandlungsdauer mit Neuroleptika und der in den meisten Fällen nur äußerst ungenauen anamnestischen Angaben der Patienten keine genauen Aussagen bezüglich der Medikation gemacht werden.

5. Frühdyskinesien traten in ca. 4/5 der Fälle innerhalb der ersten Therapiewoche mit Neuroleptika auf. Zusatzmedikationen mit Anticholinergika wegen der Frühdyskinesien sollten wie in 50% der untersuchten Fälle noch über das Absetzen des Neuroleptikums hinaus verabreicht werden. Allerdings sollte eine Dauermedikation - wegen der Gefahr der Förderung einer Spätdyskinesie - vermieden werden. Bei einer erneuten Neuroleptikatherapie sollte möglichst ein anderes (niederpotentes) Neuroleptikum, an dieser Klinik war das am häufigsten Perazin, und zusätzlich vorübergehend Anticholinergika verordnet werden.

6. Parkinsonoide traten durchschnittlich 14 Tage nach Behandlungsbeginn auf. Bei ungefähr der Hälfte aller Parkinsonoidpatienten konnte gleichzeitig noch eine Akathisie beobachtet werden. Die Hauptsymptome des Parkinsonoids waren Rigor, Tremor, Hypokinese und auch Artikulationsstörungen. Bei 79% der Parkinsonoidpatienten wurde nach dem Absetzen abermals eine Neuroleptikatherapie durchgeführt. Sie wurden entweder auf andere Neuro-

leptika umgestellt - meistens Perazin - oder aber mit dem gleichen Neuroleptikum, meistens in niedrigerer Dosierung, weiterbehandelt.

7. Akathisien traten sowohl innerhalb einer Woche als auch innerhalb der 8. Woche nach Therapiebeginn auf, oft erst nach einer Änderung der Medikation (sowohl Dosisreduzierungen als auch -erhöhungen). Zusatzmedikationen wegen der Akathisie wurden am häufigsten mit Anticholinergika (oft auch wegen des gleichzeitig bestehenden Parkinsonoids) und/oder Antidepressiva und/oder Tranquilizern durchgeführt, ebenfalls wurde häufig das Mittel der Dosisreduktion angewendet. Bei 73% der Patienten wurde nach dem Absetzen des angeschuldigten Neuroleptikums wieder eine Neuroleptikatherapie durchgeführt, wobei in 29% dieser Fälle wieder EPMS auftraten.

8. Spätdyskinesien traten orofacial (insgesamt bei 84% der Patienten), kombiniert orofacial/an anderen Körperregionen (39%) oder nur an anderen Körperregionen (10%) auf. Bei 26% (8 von 31 Fällen) der untersuchten Patienten wurden die zuletzt verabreichten Neuroleptika beim ersten Anzeichen einer Spätdyskinesie abgesetzt, alle bis auf einen Patienten zeigten daraufhin eine Besserung der Spätdyskinesie. 52% (16 von 31 Fällen) wurden mit anderen Neuroleptika weiterbehandelt, was bei 4 Patienten zu keiner Besserung führte. 22% (7 von 31 Fällen) wurden mit dem zuletzt verabreichten Neuroleptikum weiterbehandelt, was nur bei 2 Patienten zu einer Besserung der Spätdyskinesie führte.

Insgesamt konnte bei etwa 1/3 aller Patienten keine Besserung der Spätdyskinesien erzielt werden, wovon 90% weiter mit Neuroleptika behandelt wurden. Bei den 4 Patienten, denen Clozapin nach Absetzen der anderen Neuroleptika verabreicht wurde, konnte in allen Fällen eine Besserung der Spätdyskinesien verzeichnet werden.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ananth, J.: Drug induced dyskinesia: A critical review,
Int. Pharmakopsychiatr. 14 (1979): 21-33
2. Arzneitelegamm: Erkennung, Behandlung und Verhütung der
tardiven Dyskinesie (Späthyperkinesien) ... ein durch
Neuroleptika ausgelöstes Krankheitsbild gewinnt an Be-
deutung,
Arzneitelegamm 2/80
3. Barnes, T.R., T. Kidger: Clonazepam and tardive dyskinesia,
Am. J. Psychiat. 138:8 (1981), S. 1127
4. Benkert, D., H. Hippus: Psychiatrische Pharmakotherapie,
3. Aufl., Springer, Berlin 1980
5. Bobruff, A., G. Gardos, D. Tarsy, r. Rapkin, J.O. Cole,
P. Moore: Clonazepam and phenobarbital in tardive dyskinesia,
Am. J. Psychiat. 138:2 (1981), S. 189 - 193
6. Choinard, G., C. de Montigny, L. Annable: Tardive dyskinesia
and antiparkinsonian medication, Am. J. Psychiat. 136:2 (1979),
S. 228 - 229
7. Christensen, E., J.E. Møller, A. Faurbye: Neuropathological
investigation of 28 brains from patients with dyskinesia,
Acta Psych. Scand. 46 (1970), S. 14 - 23
8. Escobar, J., V.B. Tuason: Neuroleptic withdrawal dyskinesia,
Psychopharmacology Bulletin 15/2 (1979), S. 71 - 75
9. Fann, W., J.M. Davis, J.C. Wilson: Methylphenidate in tardive
dyskinesia, Am. J. Psychiat. 130:8 (1973), S. 922 - 924
10. Gabriel, E., M. Karobath, G. Lenz: Extrapyramidale Sympto-
matik bei Kombination der Lithium-Langzeittherapie mit
Nortryptilin, Nervenarzt 47 (1976), S. 46 - 48

11. Gagrut, D., J. Hamilton, R.H. Behmaker: Intravenous diazepam in the treatment of neuroleptic-induced acute dystonia and akathisia, *Am. J. Psychiat.* 135:10 (1978), S. 1232 - 1233
12. Gardos, G.: Dystonic reaction during maintenance antipsychotic therapy, *Am. J. Psychiat.* 138:1 (1981), S. 114 - 115
13. Garver, D.L., J.M. Davis, H. Dekirmenjian, S. Ericksen, L. Gosenfeld, J. Haraszti: Dystonic reactions following neuroleptics: time course and proposed mechanisms, *Psychopharmacol.* 47 (1976), S. 199 - 201
14. George, J., S. Pridmore, D. Aldous: Double blind controlled trial of deanol in tardive dyskinesia, *Aust. N.Z. J. Psychiat.* 15 (1981), S. 68 - 71
15. Gerlach, J.: Tardive dyskinesia, *Dan. Med. Bull.* 26 (1979), S. 209 - 245
16. Henderson, V.W., G.F. Wooten: Neuroleptic malignant syndrome: A pathogenetic role for dopamine receptor blockade?, *Neurology* 31 (1981), S. 132 - 137
17. Hoffman, B.F.: The diagnosis and treatment of neuroleptic-induced parkinsonism, *Hosp. Comm. Psychiat.* 32/2 (1981), S. 110 - 114
18. Hoffmann-Axthelm, W.: *Lexikon der Zahnmedizin*, Quintessenz-Verlag Berlin 1978
19. Huang, C.C., R.J. Wang, A. Hasegawa, L. Alverno: Reserpine and alpha-methyldopa in the treatment of tardive dyskinesia, *Psychopharmacol.* 73 (1981), S. 359 - 362

20. Inoue, F.,: Adverse reactions of antipsychotic drugs:
A summary of current information, mechanism and treatment, *Drug Intelligence Clin. Pharmacy*, 13 (1979),
S. 198 - 208
21. Itil, T.M., B. Reisberg, M. Huque, D. Mehta: Clinical
profiles of tardive dyskinesia, *Comprehensive Psychiat.*
22 (1981), S. 282 - 289
22. Jackson, I.V., L.G. Davis, R.K. Cohen, E.A. Nuttall:
Lecithin administration in tardive dyskinesia:
Clinical and biomedical correlates, *Biol. Psychiat.*
16 (1981), S. 85 - 90
23. Jeste, D.V., R.J. Wyatt: Changing epidemiology of
tardive dyskinesia: An overview, *Am. J. Psychiat.* 138:3
(1981), S. 297 - 309
24. Jeste, D.V., R.J. Wyatt: Therapeutic strategies against
tardive dyskinesia, *Arch. Gen. Psychiat.* 39 (1982),
S. 803 - 816
25. Kulhanek, F., W. Seeler: Zur therapeutischen Beein-
flußung der späten extrapyramidalen Hyperkinesien,
III. Alpenländisches Psychiatrie - Symposium, Seefeld,
in K. Kryspin-Exner, H. Hinterhuber, H. Schubert
(Hrsg.): Ergebnisse der psychiatrischen Therapiefor-
schung, Schattauer-Verlag Stuttgart (1982)
26. Kuschinsky, K.,: Zum zellulären Wirkungsmechanismus
von Neuroleptika, *Dtsch. med. Wschr.* 100 (1975),
S. 1405 - 1408
27. Leygraf, N., R. Meermann: Späte Hyperkinesien als
Folge langfristiger Neuroleptikamedikation, *Dtsch.*
Ärzteblatt 80 (1983), S. 40 - 43

28. Mackay, A.V., G.P. Sheppard, B.K. Saha, B. Motley, A.L. Johnson, C.D. Marsden: Failure of lithium treatment in established tardive dyskinesia, *Psychol. Med.* 10 (1980), S. 583 - 587
29. Magnus, R.V.: A comparison of biperiden hydrochloride (Akinton) and benzhexol (Artane) in the treatment of drug-induced parkinsonism, *J. Int. Med. Res.* 8 (1980), S. 343 - 345
30. Nishikawa, T., M. Tanaka, I. Koga, Y. Uchida: Tardive dyskinesia treated with clonidine, *Kurume Med. J.* 27 (1980), S. 209 - 210
31. Nurnberg, H.G., B. Greenwald: Stuttering: An unusual side effect of phenothiazines, *Am. J. Psychiat.* 138:3 (1981), S. 386 - 387
32. Pietzker, A.: Langzeitmedikation bei schizophrenen Kranken, *Nervenarzt* 49 (1978), S. 518 - 533
33. Rabius, P.A., L.E. Tune, P.R. McHugh: Tardive Dyskinesia, *John Hopkins Med. J.* 148 (1981), S. 206 - 211
34. Rifkin, A., F. Quitkin, D.F. Klein: Akinesia - a poorly recognized drug-induced extrapyramidal behavioral disorder, *Arch. Gen. Psychiat.* 32 (1975), S. 672 - 674
35. Rüther, E.: Die Neuroleptika in der Praxis, *Therapiewoche* 27 (1977), S. 1302 - 1317
36. Singh, M.M., H.A. Nasrallah, H. Lal, R.K. Pitman, R.E. Becker, T. Kucharski, J. Karkalas, R. Fox: Treatment of tardive dyskinesia with diazepam: Indirect evidence for the involvement of limbic, possibly GABA-ergic mechanisms, *Brain Res. Bull.* 5; suppl. 2 (1980), S. 673 - 680

37. Staton, R.D., R.A. Brumback: Neuroleptic-induced reinnervation sprouting in the central nervous system (A model for the development of tardive dyskinesia and supersensitivity psychosis, J. Clin. Psychiat. 41 (1980), S. 427 - 428
38. Steiner, S.: Nebenwirkungen der Neuroleptikatherapie - ein Erfahrungsbericht nach mehr als dreijähriger Intensivbehandlung, Psychiat. Clin. 13 (1980), S. 165 - 178
39. Tune, L.E., P.R. Mc Hugh, J.T. Coyle: Management of extrapyramidal side effects induced by neuroleptics, John Hopkins Med. J. 148 (1981), S. 149 - 153
40. Wilbur, R., F.A. Kulik: Propanolol (Inderal) for tardive dyskinesia and extrapyramidal side effects from neuroleptics: Possible involvement of beta-adrenergic mechanism, Prog. Neuro-Psychopharmacol. 4 (1981), S. 627 - 632

LEBENS LAUF

Name: Manuela Lisette Bauer

geboren am: 9. März 1959

in: München

Eltern: Hannelore Bauer, geb. Schober und
Erwin Bauer, beide Lehrer

Schulbesuch: 1965 - 1969 Grundschule in Pfaffing bei
Wasserburg/Inn und in München
1969 - 1978 St.-Anna-Gymnasium in München
1978 allgemeine Hochschulreife

Studium: 1978 - 1984 Studium der Zahnmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität
in München
16.07.1984 Approbationsurkunde, ausgestellt
vom Bayer. Staatsministerium des Innern

berufliche Tätigkeit: seit August 1984 Ausbildungsassistentin bei
Zahnarzt Dr. Wolfgang Seelbach,
8000 München 50, Hirschstr. 7

